

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Evaluación y selección de sistemas cerrados en la elaboración y administración de fármacos peligrosos. Análisis de la seguridad e impacto medioambiental y económico en un servicio de farmacia hospitalaria

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Eva González-Haba Peña

DIRECTORAS

Irene Iglesias Peinado
Silvia Manrique Rodríguez
Ana Herranz Alonso

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE SISTEMAS CERRADOS EN LA
ELABORACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS
PELIGROSOS. ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD E IMPACTO
MEDIOAMBIENTAL Y ECONÓMICO EN UN SERVICIO DE
FARMACIA HOSPITALARIA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

EVA GONZÁLEZ-HABA PEÑA

DIRECTORES:

Irene Iglesias Peinado

Silvia Manrique Rodríguez

Ana Herranz Alonso

MADRID, 2017



**EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE SISTEMAS CERRADOS EN LA
ELABORACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS
PELIGROSOS. ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD E IMPACTO
MEDIOAMBIENTAL Y ECONÓMICO EN UN SERVICIO DE
FARMACIA HOSPITALARIA**

Memoria que presenta Eva González-Haba Peña
para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Dra. Dña. Silvia Manrique Rodríguez

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Eva González-Haba Peña

Aspirante al Grado de Doctor

Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Dra. Silvia Manrique Rodríguez, Farmacéutico Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dra. Ana Herranz Alonso, Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado: **“Evaluación y selección de sistemas cerrados en la elaboración y administración de fármacos peligrosos. Análisis de la seguridad e impacto medioambiental y económico en un Servicio de Farmacia Hospitalaria”** y llevado a cabo por la Licenciada en Farmacia **Dña. Eva González-Haba Peña** ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid, a 1 de Septiembre de 2017.

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Dra. Dña. Silvia Manrique Rodríguez

Dr. Dña. Ana Herranz Alonso

A Juan, Diego, Marta y Carlota

A mi madre y a mi hermana Sonia

AGRADECIMIENTOS

La consecución de este proyecto supone un paso muy importante en mi vida profesional, por lo que siento una enorme gratitud hacia todas las personas que me han ayudado, tanto a nivel profesional como personal.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi jefa y maestra, la Dra. María Sanjurjo por transmitirme el amor por nuestra profesión y por ayudarme durante todos estos años a alcanzar un estupendo desarrollo profesional.

A la Dra. Manrique por haber sido el impulso para desarrollar este trabajo, por su gran generosidad en ayudarme en todo momento y por su apoyo en los momentos complicados.

A la Dra. Ana Herranz, por transmitirme su pasión por la investigación y por creer en este proyecto.

A la Dra. Irene Iglesias, por su compromiso con este trabajo y por darme la posibilidad de que se cumplan mis ilusiones.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su ánimo en todo momento y por los buenos consejos que me han dado.

A las enfermeras del Servicio de Farmacia por enseñarme la importancia del trabajo que realizan, especialmente a Patricia y a Mónica por su implicación.

A Marisa, por sus lecciones diarias de alegría con las que es difícil no contagiarse.

A mi madre por su ejemplo de esfuerzo y superación que ha marcado mi trayectoria personal y profesional.

A mi hermana Sonia por estar siempre a mi lado y ser un apoyo fundamental en mi vida.

A Fede, Mayte, Mónica y Juan Luis, por su amistad que perdura en el tiempo.

A Diego, Marta y Carlota, por ser la dosis de felicidad, energía y alegría imprescindible en los momentos difíciles.

Y por supuesto, y muy especialmente, a Juan, por su paciencia, comprensión y amor incondicional y desinteresado.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

A.	INDICE DE ABREVIATURAS	7
B.	ÍNDICE DE TABLAS	9
C.	ÍNDICE DE FIGURAS	11
D.	ÍNDICE DE GRÁFICOS	13
E.	ÍNDICE DE ANEXOS	15
F.	RESUMEN	17
G.	SUMMARY	23
1	INTRODUCCIÓN	29
1.1	GENERALIDADES DE LA TERAPIA ONCOHEMATOLÓGICA	31
1.1.1	Clasificación de la terapéutica oncohematológica	32
1.1.2	Toxicidad de los fármacos antineoplásicos	33
1.1.3	Características de los <i>hazardous drugs</i>	34
1.2	RIESGOS DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS PELIGROSOS	37
1.2.1	Profesionales expuestos.....	37
1.2.2	Causas de exposición a fármacos peligrosos.....	37
1.2.3	Vías de exposición	38
1.2.4	¿Cuándo consideramos que un fármaco es peligroso para el manipulador?	39
1.2.5	Evaluación del riesgo laboral.....	42
1.2.6	Efectos sobre la salud.....	46
1.2.6.1	Efectos agudos	47
1.2.6.2	Efectos crónicos.....	47
1.2.7	Seguridad ocupacional de los anticuerpos monoclonales	49
1.3	MONITORIZACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y LAS SUPERFICIES	52
1.3.1	Monitorización de la exposición	52
1.3.2	Monitorización de superficies	53
1.4	SEGURIDAD EN LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS PELIGROSOS.....	54
1.4.1	Marco Legal	54
1.4.2	Medidas para minimizar la exposición.....	56
1.4.2.1	Elaboración centralizada	57
1.4.2.2	Área de preparación.....	57
1.4.2.3	Equipo de protección individual (EPI)	60
1.4.2.4	Formación del personal.....	62
1.4.2.5	Otros sistemas de seguridad	62

1.5	SISTEMAS CERRADOS	64
1.5.1	Definición de sistema cerrado.....	65
1.5.2	Recomendaciones y marco legal de los sistemas cerrados.....	65
1.5.3	Tipos de sistemas cerrados disponibles	67
1.5.4	Evaluación de los sistemas cerrados	69
2	HIPÓTESIS y OBJETIVOS.....	73
2.1	HIPÓTESIS	75
2.2	OBJETIVOS	75
2.2.1	Objetivo general	75
2.2.2	Objetivos específicos.....	75
3	MATERIAL y MÉTODOS.....	77
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	79
3.1.1	Revisión bibliográfica	80
3.1.2	Evaluación sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer	80
3.1.3	Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de SCTM valvulares	80
3.1.4	Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal™	81
3.1.5	Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™	81
3.1.6	Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM. Impacto económico.....	81
3.2	DURACIÓN.....	82
3.3	ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO	82
3.3.1	Ámbito del estudio	82
3.3.1.1	El Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en la elaboración de fármacos peligrosos.....	85
3.3.1.2	Situación del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en relación a la seguridad en la manipulación de fármacos peligrosos	88
3.3.2	Población	89
3.3.2.1	Revisión bibliográfica	89
3.3.2.2	Evaluación sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer.....	90

3.3.2.3	Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de sistemas cerrados valvulares para identificar cuál es el sistema más seguro	91
3.3.2.4	Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal™	92
3.3.2.5	Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™	93
3.3.2.6	Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM. Impacto económico	93
3.4	VARIABLES Y SU MEDIDA	95
3.4.1	Revisión bibliográfica	95
3.4.2	Evaluación de sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer	95
3.4.3	Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de sistemas cerrados valvulares para identificar cuál es el sistema más seguro	97
3.4.4	Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal™	101
3.4.5	Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™	103
3.4.6	Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM. Impacto económico	104
3.4.7	Otras variables que se han tenido en cuenta para diseñar un algoritmo de selección de SCTM	107
3.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	110
3.5.1	Revisión bibliográfica y evaluación de sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer	110
3.5.2	Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de sistemas cerrados valvulares para identificar cuál es el sistema más seguro	110
3.5.3	Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal®	111
3.5.4	Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™	112
4	RESULTADOS	113
4.1	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS SISTEMAS CERRADOS	115

4.1.1	Modalidades de administración de fármacos peligrosos.....	115
4.1.1.1	Sistemas tipo árbol.....	115
4.1.1.2	Sistemas valvulares	117
4.1.2	Componentes de los sistemas cerrados necesarios según las fases del proceso de manipulación:.....	118
4.1.2.1	Fase de elaboración.....	118
4.1.2.2	Fase de administración.....	121
4.1.3	Características técnicas de los dispositivos necesarios en la preparación y administración de fármacos peligrosos	122
4.1.4	Características técnicas de las válvulas de seguridad.	134
4.2	EVALUACIÓN SISTEMA CERRADO TIPO ÁRBOL, VALVULAR Y SISTEMA VALVULAR COMBINADO CON LOS SUEROS LUER(153).....	136
4.2.1	Selección del sistema árbol para la evaluación.....	136
4.2.2	Selección del sistema valvular para la evaluación	137
4.2.3	Selección del proveedor de los sueros con conexiones luer para la evaluación	138
4.2.4	Resultados en las distintas fases	139
4.2.4.1	Fase de elaboración.....	139
4.2.4.2	Fase de transporte	140
4.2.4.3	Fase de administración.....	140
4.3	ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON DIFERENTES VARIANTES DE SISTEMAS CERRADOS VALVULARES PARA IDENTIFICAR CUAL ES EL MÁS SEGURO.....	140
4.4	ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON EL SISTEMA VALVULAR DE ICU MEDICAL, SISTEMA ÁRBOL DE BD CON SISTEMAS CONVENCIONALES DE FILTRACIÓN Y EL SISTEMA ÁRBOL DE PHASEAL™	152
4.5	VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VALVULAR CON EL SISTEMA CERRADO PHASEAL™.....	167
4.6	ESTUDIO ECONÓMICO DE LAS DIFERENTES MODALIDADES DE SCTM. IMPACTO ECONÓMICO.....	171
4.7	NORMAS DE UTILIZACIÓN DE LOS SCTM.	172
4.8	ALGORITMO DE SELECCIÓN DEL SCTM.	172
5	DISCUSIÓN.....	175
5.1	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS SISTEMAS CERRADOS.....	177
5.2	EVALUACIÓN SISTEMA CERRADO TIPO ÁRBOL, VALVULAR Y SISTEMA VALVULAR COMBINADO CON LOS SUEROS LUER	180

5.3	ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON DIFERENTES VARIANTES DE SCTM VALVULARES	183
5.4	ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON EL SISTEMA VALVULAR DE ICU MEDICAL, SISTEMA ÁRBOL DE BD CON SISTEMAS CONVENCIONALES DE FILTRACIÓN Y EL SISTEMA ÁRBOL DE PHASEAL™	186
5.5	VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VALVULAR CON EL SISTEMA CERRADO PHASEAL™	190
5.6	ESTUDIO ECONÓMICO DE LAS DIFERENTES MODALIDADES DE SCTM. IMPACTO ECONÓMICO.....	192
5.7	CRITERIOS A TENER EN CUENTA EN LA SELECCIÓN DEL SISTEMA CERRADO DE TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS	193
5.8	LIMITACIONES	195
6	CONCLUSIONES	197
7	ANEXOS	201
8	BIBLIOGRAFÍA.....	213

A. INDICE DE ABREVIATURAS

5-FU: Fluorouracilo

AcM: Anticuerpos monoclonales

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ASHP: *American Society of hospital Pharmacist*

ASTM: *American Society for Testing and Materials*

CF: Ciclofosfamida

CSTD: *Closed-System Drug-Transfer Device*

DEHP: Di(2-etilhexil) ftalato

ICH: Conferencia Internacional de Armonización

IF: Ifosfamida

ISOPP: *International Society of Oncology Pharmacists Practitioners*

FAR: Fármacos de Alto Riesgo

FDA: *Food and Drug Administration*

EMA: *European Medicines Agency*

EPI: Equipos de Protección Personal

FP: Fármacos Peligrosos

HD: *Hazardous Drugs*

HDO: Hospital de Día de Oncología

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

ICC: Índice de Contacto Citotóxico

INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del trabajo

IPA 70%: Alcohol Isopropílico 70%

ISOPP: *International Society of Oncology Pharmacists Practitioners*

LPRL: Ley de Prevención de Riesgos Laborales

MP: Medicamento Peligroso

MPR: Mascarilla de Protección Respiratoria

MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo

NIOSH: *National Institute for Occupational Safety and Health*

NTP: Nota Técnica de Prevención

OHI: Oncohematología Infantil

OSHA: *Occupational Safety & Health Administration*

PNTs: Procedimientos Normalizados de Trabajo

RD: Real Decreto

SCTM: Sistemas Cerrados de Transferencia de Medicamentos

SF: Suero Fisiológico

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

SG5%: Suero Glucosado 5%

SPRL: Servicio de Prevención de Riesgos Laborales

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCP: Unidad de Cuidados Posoperatorios

UFO: Unidad de Farmacia Oncológica

URV'S: Unidades Relativas de Valor

UTMO: Unidad de Trasplante de Médula Ósea

UV: Ultravioleta

B. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Severidad del daño riesgos laborales	43
Tabla 2. Evaluación del riesgo laboral	44
Tabla 3. Evaluación del riesgo de los anticuerpos monoclonales	50
Tabla 4. Distintos tipos de sistemas cerrados clasificados por la FDA como cerrados.	68
Tabla 5. Diferentes modalidades de combinaciones de sistemas cerrados.	81
Tabla 6. Fármacos peligrosos elaborados de forma centralizada en el Servicio de Farmacia del HGUGM.	85
Tabla 7. Componentes utilizados en la reconstitución, y dilución/transferencia a bolsa de infusión.....	92
Tabla 8. Criterios relativos a comodidad y seguridad de los sistemas cerrados.....	96
Tabla 9. Costes medios dispositivos cerrados en la preparación de fármacos peligrosos	104
Tabla 10. Costes medios dispositivos cerrados en la administración de fármacos peligrosos.	105
Tabla 11. Coste sueros glucosados y fisiológicos	105
Tabla 12. Memoria actividad área elaboración fármacos peligrosos	106
Tabla 13. Fármacos peligrosos que suponen un mayor riesgo cuando se manipulan.....	108
Tabla 14. Presentaciones comerciales de fármacos peligrosos que tienen alcohol como excipiente	109
Tabla 15. Principales características técnicas según proveedor de cada uno de los dispositivos implicados en las fases de preparación y administración de fármacos peligrosos.....	123
Tabla 16. Sueros comercializados con conexión luer.....	133
Tabla 17. Evaluación de los distintos componentes de sistemas cerrados en las fases de preparación, transporte y administración de citostáticos.	138
Tabla 18. Contaminación, tiempo y coste de las distintas modalidades de sistemas cerrados durante el estudio.	141
Tabla 19. Contaminación local puntos críticos. media y (desviación típica) del tamaño de los puntos de contaminación en las distintas modalidades.	141
Tabla 20. Análisis estadístico de la variable principal (contaminación por salpicaduras de las mezclas con conector vs contaminación sin conector).....	143
Tabla 21. Análisis estadístico de la variable cualitativa contaminación por salpicaduras de las mezclas preparadas con punzón de apoyo vs punzón anclaje	145
Tabla 22. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de la contaminación puntos críticos de las mezclas con conector vs contaminación sin conector.....	147
Tabla 23. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de la contaminación puntos críticos de las mezclas con bolsa luer vs bolsa con punzón CLAVE®	149
Tabla 24. Prueba de Mann-Whitney de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con punzón anclaje vs punzón anclaje.....	150
Tabla 25. Prueba de Mann-Whitney de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con bolsa luer vs bolsa con conector CLAVE®	151
Tabla 26. Contaminación y tiempo de los diferentes métodos.	153
Tabla 27. Contaminación local en puntos críticos.....	153
Tabla 28. Análisis estadístico de la variable principal (contaminación cualitativa puntos críticos de las tres modalidades)	154

Tabla 29. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de contaminación de los puntos críticos del conector de las tres modalidades.....	155
Tabla 30. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de contaminación de los puntos críticos del punzón del vial de las tres modalidades.....	158
Tabla 31. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de la contaminación de los puntos críticos de la bolsa de infusión de las tres modalidades.....	161
Tabla 32. Prueba t de Student de la variable tiempo de preparación de las tres modalidades.....	163
Tabla 33. Estimación mediana número de bolsa en la que se detecta contaminación.....	167
Tabla 34. Estimación mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 50 mL.....	167
Tabla 35. Estimación media y mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 100 mL.....	168
Tabla 36. Estimación media y mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 250 mL.....	169
Tabla 37. Estimación media y mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 500 mL.....	169
Tabla 38. Coste de un tratamiento con sistema valvular ICU Medical, valvular combinado sueros luer, sistema árbol convencional BD, sistema árbol PhaSeal™.....	171

C. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Matriz de riesgos que condicionan el riesgo de exposición	46
Figura 2. Esquema general del estudio	79
Figura 3. Organigrama del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	84
Figura 4. Circuito de utilización de FP en el HGUGM	88
Figura 5. Símbolos para identificar el FP del grupo 1, 2 y 3 del INSHT.....	89
Figura 6. Punzón de apoyo y de anclaje, jeringa con conector Spiros®, bolsa con conector luer (Fleboflex®) y bolsa con punzón con conector CLAVE®	91
Figura 7. Comparación de sistema ChemoCLAVE®, árbol sistema filtración BD y árbol sistema PhaSeal™	92
Figura 8. Componentes utilizados en la validación sistema valvular PhaSeal™	93
Figura 9. Detección de fluorescencia con luz UV	99
Figura 10. Viales de fluoresceína polvo.....	100
Figura 11. Simulación administración	100
Figura 12. Detección de contaminación de puntos críticos	102
Figura 13. Simulación de administración de bolsas de fluoresceína hasta detección contaminación.....	104
Figura 14. Sistema de administración tipo árbol	117
Figura 15. Sistema de administración valvular	118
Figura 16. Punzón de anclaje con válvula SmartSite®	119
Figura 17. Punzón de apoyo con válvula SmartSite®	119
Figura 18. Conector Spiros® (ICU Medical) y Texium® (BD)	120
Figura 19. Alargadera sistema árbol de BD	120
Figura 20. Punzón a bolsa (sistema valvular, sistema ChemoCLAVE® de ICU Medical).....	121
Figura 21. Suero Fleboflex® con conexión luer	121
Figura 22. Árbol BD.....	122
Figura 23. Alargadera que forma parte del sistema ChemoCLAVE® de ICU Medical	122
Figura 24. Válvula SmartSite® (BD)	135
Figura 25. Válvula CLAVE® (Hospira)	136
Figura 26. Sistema árbol BD	137
Figura 27. Sistema valvular de ChemoCLAVE®	138
Figura 28. Esquema de composición del sistema valvular de ICU Medical con el suero Fleboflex®	138
Figura 29. Salpicadura en paño en modalidad sin conector en jeringa	142
Figura 30. Algoritmo de selección de SCTM en función del riesgo en la administración	174

D. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfica de barras variable principal (contaminación por salpicaduras de las mezclas con conector vs contaminación sin conector)	144
Gráfico 2. Gráfica de barras variable cualitativa contaminación por salpicaduras de las mezclas preparadas con punzón de apoyo vs punzón anclaje	146
Gráfico 3. Diagrama de caja de la variable tamaño contaminación puntos críticos de las mezclas que se prepararon con conector vs sin conector	148
Gráfico 4. Diagrama de caja de la variable tamaño contaminación puntos críticos de las mezclas que se prepararon con bolsa con punzón clave vs bolsa con conector luer	149
Gráfico 5. Diagrama de caja de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con punzón anclaje vs punzón apoyo	151
Gráfico 6. Diagrama de caja de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con bolsa luer vs bolsa con conector CLAVE®	152
Gráfico 7. Diagrama de caja de la variable tamaño de contaminación de los puntos críticos del conector de las tres modalidades	158
Gráfico 8. Diagrama de caja de la variable tamaño de la contaminación de los puntos críticos del punzón del vial de las tres modalidades	160
Gráfico 9. Diagrama de caja de la variable tamaño de la contaminación de los puntos críticos de la bolsa de infusión de las tres modalidades	163
Gráfico 10. Diagrama de caja de la variable tiempo de preparación de las tres modalidades	166
Gráfico 11. Función de supervivencia contaminación bolsas 50 mL	168
Gráfico 12. Función de supervivencia contaminación bolsas 100 mL	168
Gráfico 13. Función de supervivencia contaminación bolsas 250 mL	169
Gráfico 14. Función de supervivencia contaminación bolsas 500 mL	170

E. ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Principales estudios publicados que comparan sistemas cerrados.....	203
--	-----

F. RESUMEN

Introducción

La exposición laboral a fármacos peligrosos (FP) es una preocupación de todos los profesionales implicados de manera continua en su preparación y administración.

Para garantizar la reducción en el nivel de exposición de los manipuladores a estos FP hasta el nivel técnicamente más bajo posible es necesario, además del uso de cabinas de seguridad biológica y equipos de protección individual en la preparación, el empleo de sistemas cerrados tanto en la preparación como en la administración.

Los sistemas cerrados son dispositivos en los que el fármaco peligroso nunca entra en contacto con el medio externo, ni en la fase de preparación, ni en la fase de administración y desempeñan un papel fundamental en la protección del personal manipulador frente a los efectos nocivos, no solo de los fármacos citostáticos, sino de todos los fármacos que por su toxicidad representan un peligro para el personal sanitario.

The Nacional Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) define un sistema cerrado de transferencia de medicamentos (SCTM) como un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de fármacos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo. La Farmacopea de los Estados Unidos en su normativa de manipulación de fármacos peligrosos (USP 800), obliga a utilizar sistemas cerrados en la administración de fármacos peligrosos, y lo recomienda en la elaboración siempre que las formas farmacéuticas lo permitan.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los SCTM en la minimización de la contaminación ambiental. No obstante, no se han establecido test específicos para evaluar los criterios que tienen que cumplir los sistemas cerrados.

La USP 800 reconoce la importancia de la realización de estudios de SCTM y no considerarlos simplemente como sistemas intercambiables. En reconocimiento de esas diferencias NIOSH está actualmente desarrollando un protocolo con un marcador que le permita evaluar tanto a los sistemas cerrados de filtración como a los de barrera, sin que hasta la fecha esté disponible.

En Estados Unidos, la FDA tiene establecido el código de producto ONB para los dispositivos destinados específicamente a la reconstitución y transferencia de antineoplásicos y

medicamentos peligrosos que han demostrado disminución de la exposición en el personal sanitario.

En nuestro país tenemos disponibles tres sistemas cerrados con código ONB (PhaSeal™, Equashield® y Tevadaptor®), pero hasta la fecha los sistemas que mayoritariamente se están empleando son sistemas cerrados de filtración que no disponen de dicho código.

Existen dos métodos diferentes de administración con sistemas cerrados que determinan el fungible a utilizar, los de tipo árbol y los valvulares, con ciertas características diferenciales entre ambos que pueden condicionar la elección de uno frente a otro en función de las necesidades de cada organización sanitaria. La evaluación de la seguridad durante la administración es todavía un aspecto mucho menos estudiado que la seguridad en la preparación de FP.

Objetivos

El objetivo principal es elaborar una serie de recomendaciones para el uso de los SCTM en la elaboración y administración de FP. Establecer un algoritmo que permita seleccionar un SCTM en función del riesgo en la manipulación de FP, teniendo en cuenta además del riesgo de exposición, la seguridad microbiológica del producto, la comodidad y los tiempos que se requieren durante la manipulación así como aspectos económicos.

Los objetivos específicos son:

1. Describir y evaluar las características diferenciales de los distintos tipos de SCTM utilizados en las fases de elaboración y administración de FP.
2. Comparar la contaminación ambiental generada durante la preparación y administración de FP, con mezclas de fluoresceína en condiciones reales de trabajo con la utilización de diferentes SCTM.
3. Conocer el impacto real en el tiempo global de preparación de FP que tienen estos sistemas.
4. Seleccionar el SCTM más coste efectivo, (es decir a igual seguridad para el manipulador, la combinación de componentes que sea más ventajosa desde el punto de vista económico).
5. Estimar el impacto económico derivado de la implantación de esta tecnología.

Material y métodos

Ámbito: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid (España). El HGUGM es uno de los grandes hospitales del Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid, que dispone de más de 1.200 camas y atiende a una población de 350.000 habitantes. El Servicio de Farmacia dispone de una unidad centralizada de elaboración de FP, que en el año 2016 realizó un total de 51.922 mezclas.

El Servicio de Farmacia del HGUGM es un servicio de referencia a nivel nacional por la promoción de prácticas de seguridad en el uso de los medicamentos, incluyendo la implantación centralizada de todos los FP que se utilizan en el hospital.

Diseño: Tras revisión bibliográfica de los SCTM disponibles en nuestro país, se realizó una evaluación de los aspectos relativos a la comodidad y seguridad percibida por el personal que interviene en la elaboración y administración de los FP. Posteriormente se realizaron tres estudios experimentales con fluoresceína para identificar el sistema con menor contaminación ambiental, mayor comodidad y menor tiempo de elaboración. Finalmente se realizó estudio económico que nos ayudará a seleccionar la opción más coste-efectiva. El proyecto se desarrolló en las fechas entre Octubre de 2014 y Septiembre 2017 y se divide en estas seis etapas:

1. Revisión bibliográfica SCTM. Estudio descriptivo en el que se recogen las principales características técnicas de cada uno de los dispositivos implicados en las fases de preparación y administración de FP.
2. Evaluación sistema cerrado tipo árbol (sistema filtración convencional de BD), valvular (ChemoCLAVE®) y sistema valvular combinado con los sueros luer. Se desarrolló un estudio piloto en el que se evaluaron aspectos relativos a la comodidad percibida por el personal de enfermería y la seguridad de los distintos dispositivos según sus especificaciones técnicas, en las fases de preparación, transporte y administración.
3. Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de SCTM valvulares de ICU Medical.
4. Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical (ChemoCLAVE®), sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración (Texium® y SmartSite®) y el sistema árbol de PhaSeal™.
5. Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™.
6. Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM. Impacto económico.

Los tres estudios experimentales se realizaron con fluoresceína, un marcador que a pesar de no considerarse un método demasiado sensible, es útil para detectar contaminación y formación de gotas durante la manipulación, y es un método sencillo y barato que se utiliza como un primer paso para detectar fácilmente qué sistemas no son cerrados. Además la fluoresceína, al contrario que otros marcadores, no causa daños al manipulador.

Se consideraron dos tipos de contaminación ambiental:

- Contaminación de los puntos críticos de conexión (septum válvula del punzón del vial, cono jeringa con o sin conector y válvula de transferencia a bolsa de infusión). Se considera una contaminación local de menor riesgo.
- Contaminación causada por salpicadura que se detecta en cualquier otro punto distinto a los puntos críticos: vial, guantes del manipulador, superficie de trabajo, etc. Se considera una contaminación más extensa y variable y, por tanto, de más difícil control.

En el primer estudio experimental con diferentes variantes de SCTM valvulares de ICU Medical se analizaron diferentes combinaciones con el objetivo de comparar:

1. Seguridad durante la elaboración del uso de jeringa sin conector vs jeringa con conector.
2. Seguridad durante la elaboración en la utilización de punzón a vial de apoyo vs punzón de anclaje.
3. Seguridad durante la elaboración y administración del sistema valvular ChemoCLAVE® vs sistema valvular en combinación con los sueros Fleboflex® con conexión luer.

La variable principal fue la detección cualitativa de contaminación ambiental debida a salpicaduras mediante luz UV y fluoresceína cuando se compararon los grupos que utilizaron conector vs los que no utilizaron conector.

En el segundo estudio experimental se comparó el sistema valvular ChemoCLAVE® con dos sistemas de árbol, uno con un sistema de preparación con código ONB (PhaSeal™) y otro con un sistema de filtración convencional de BD para identificar si hay diferencias en la contaminación ambiental. El objetivo principal de este estudio fue comparar cualitativamente la contaminación ambiental en los puntos críticos durante la preparación de FP mediante simulación con fluoresceína de las tres modalidades.

Por último se procedió a la validación del SCTM valvular con PhaSeal™ mediante la simulación de la administración de soluciones de fluoresceína y detección de contaminación en los puntos críticos.

Resultados:

1. Revisión bibliográfica SCTM: Se han recogido las características técnicas de los distintos dispositivos y de las válvulas de seguridad que utilizan.
2. Evaluación sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer: El sistema valvular aporta mayor comodidad tanto en la manipulación como en el transporte y administración de los FP. Se valora muy positivamente el no tener que purgar una alargadera, ya que esto se traduce en un menor tiempo de elaboración. También el uso de sueros con conexión luer se valoró muy favorablemente en relación a la facilidad en la manipulación, ya que se evitan movimientos repetitivos de introducir el punzón (valvular) o la alargadera (árbol) a la bolsa de infusión. Desde el punto de vista de la seguridad, con esta evaluación no se pudieron constatar diferencias entre las tres modalidades.
3. Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de sistemas cerrados valvulares para identificar cuál es el sistema más seguro: El uso del conector Spiros® es fundamental para que el sistema lo consideremos completamente cerrado, ya que evita que se produzcan salpicaduras. No se ha visto que el uso de punzón de apoyo determine mayor riesgo de contaminación por salpicaduras que el uso de punzón de anclaje. La utilización de los sueros Fleboflex en lugar del punzón a bolsa con la válvula CLAVE®, ha resultado igualmente seguro, tanto en la preparación como en la administración, ya que no se incrementó el riesgo de salpicaduras. Además, su uso se ha traducido en un menor tiempo de preparación de la mezcla. No obstante, en todas las modalidades estudiadas se ha podido evidenciar que todos los puntos críticos están contaminados.
4. Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal™: En el estudio de contaminación de puntos críticos se ha puesto de manifiesto que hay contaminación de dichos puntos durante la preparación con el sistema ChemoCLAVE® y con el sistema que utiliza Texium® y SmartSite®. No se detectó contaminación con PhaSeal™, cuyas conexiones han resultado completamente secas, y es el único que sale sin contaminación visible de la CSB. Por tanto, la combinación del sistema de administración árbol junto con el SCTM PhaSeal™ es el sistema más seguro respecto a la contaminación ambiental y el riesgo de exposición.
5. Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™: Aparece contaminación de los puntos críticos del inyector y el conector PhaSeal™ con

relativamente poco volumen, y conexiones, lo que impide validar este sistema como totalmente seco. Por tanto, no ofrece ventajas frente al sistema valvular de ICU Medical combinado con los sueros Fleboflex® Luer de Grifols.

6. Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM: Los dos sistemas más económicos son el árbol de BD con los sistemas de filtración convencionales, y el sistema de ICU Medical combinado con los sueros Fleboflex® Luer. El sistema que ha resultado más ineficiente es el sistema valvular de ICU Medical, ya que el nivel de contaminación es como mínimo igual al sistema combinado con los sueros Fleboflex® Luer, a un coste superior incluso al sistema árbol combinado con PhaSeal™.

Conclusiones

Este trabajo ha permitido elaborar recomendaciones de uso y criterios de selección de los SCTM para la manipulación de FP. Para seleccionar los SCTM que se van a utilizar en la preparación y administración de FP se ha elaborado un algoritmo en que se han tenido en cuenta el riesgo de exposición, la seguridad microbiológica del producto, la comodidad y los tiempos que se requieren durante la manipulación así como aspectos económicos.

G. SUMMARY

Introduction

Occupational exposure to antineoplastic drugs is a concern for all professionals who are continuously involved in their preparation and administration

In the preparation of hazardous drugs (HD), biological safety cabinets (BSC) and personal protective equipment (PPE) are fundamental for handlers to ensure the lowest technically possible level of exposure. Since its appearance, closed-system devices could also be essential to ensure this protection.

In closed-system devices, HD never come into contact with the external environment, neither in the preparation nor in the administration steps. They play a key role in the protection of handlers against the harmful effects not only from cytostatic drugs but also from other drugs that represent a risk for healthcare staff.

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) has defined a closed-system drug transfer device (CSTD) as a system that mechanically avoids the transfer of environmental contaminants into the device and also the escape of high risk drugs or their aerosols. United States Pharmacopeia (USP) in its handling rules of hazardous drugs (USP 800) makes compulsory the use of closed-systems in the administration of HD, and recommends it in the compounding when the dosage forms permit.

Several studies have shown the effectiveness of closed-systems to minimize environmental contamination. Nevertheless, there are no specific tests to evaluate the criteria that should be met by these closed-systems.

The USP 800 recognizes the importance of studies of CSTDs and do not simply consider them as interchangeable systems. In acknowledgement of those differences, NIOSH is currently developing a protocol applies to CSTD that utilize either barrier or air cleaning technologies.

In the United States, the Food and Drug Administration (FDA) has established an ONB code for CSTDs that categorizes products to be used for safe handling. These CSTDs are destined for intravascular application and are defined as devices that, in healthcare, allow reconstitution and transfer of antineoplastic and hazardous drugs reducing exposition of healthcare staff.

In Spain, the available CSTDs that have the ONB code are PhaSeal™, Equashield® y Tevadaptor®, but the air cleaning technologies CSTD have been extensively spread.

There are two different methods of administration with CSTD which determine the consumables; valve system and tree modality with certain differential features among both systems that may determine the selection of each other according to the requirements of every healthcare organization.

Objectives

The main objective of this study is to develop a series of recommendations for the use of SCTM in the preparation and administration of HD, establishing an algorithm that allows to select a SCTM according to the risk in the handling of HD, taking into account, besides the risk of exposure, the microbiological safety of the product, the comfort and the times required during the handling, as well as economic aspects.

The specific objectives are:

1. Describe and evaluate the differentiating features of several types of CSTD used in the development and administration of HD.
2. To compare the environmental contamination generated during the preparation and administration of PF, with mixtures of fluorescein under real working conditions with the use of different CSTD.
3. To know the real impact in the overall preparation time of PF these systems might have.
4. Select the CSTD more cost effective (that is, under equal conditions of safety for the operator, the combination of components most economically beneficial).
5. Estimate the economic impact derived from the implementation of this technology.

Material and Methods

Setting: Gregorio Marañón Hospital (GMH), Madrid (Spain). GMH is a 1300-bed tertiary teaching hospital responsible for the direct and specialized healthcare of a population composed of approximately 350,000 people. GMH has a Pharmacy service (PS) with a central processing unit of HD that made, in 206, a total of 51.922 preparations.

The Pharmacy Department of GMH is a national reference in the promotion of safe practices in medication use, including the main implementation of preparation of all HD prescribed in the hospital.

Design: Based on a literature review of the SCTM available in our country, an evaluation of the aspects related to the comfort and perceived safety of the people involved in the elaboration and administration of HD was made. Three experimental studies were carried out with fluorescein to identify the system with lower environmental contamination, greater comfort and shorter processing time. Finally, an economic study was carried out to help us to select the most cost-effective option. The project was developed between October 2014 and September 2017 following six stages:

1. A literature review was conducted on the main technical characteristics of various components that constitute a CSTD in the preparation and administrations of HD.
2. Evaluation of the differential characteristics of tree modalities, valve system and. a valve system combined with infusion bag with luer connection. In its selection it was paid special attention to the perceived comfort by nurses, and the security of the different devices according to their technical specifications, in the phases of preparation, transportation and administration.
3. Comparative study of the preparation and administration of fluorescein mixtures with different modalities of valve closed-system combinations.
4. A comparative study of contamination in three closed systems for the preparation of hazardous drugs through simulations with fluorescein (valve administration system (ChemoCLAVE®), administration system using the tree modality (SmartSite® valve and Texium® connector), and administration system using the tree modality (PhaSeal™).
5. Validation of the valve administration system with PhaSeal™
6. Economic cost of the different modalities were also compared, as well as the estimated economic impact of the implementation of these security systems in our centre.

The three experimental studies have been performed with fluorescein, a marker that is not considered as particularly sensitive, but that is useful to detect drops and splashes during handling. In addition, it is a simple and inexpensive method and fluorescein is not harmful for the handler.

Two different types of environmental contamination were considered:

- Contamination of the critical points of connection (septum valve of the vial spike, syringe cone with or without connector, and transfer valve of the infusion bag). This was considered a local contamination of low risk. Contamination of critical points was also checked after simulation of the administration.

- Contamination caused by splashing, detected at any point other than the critical points: vial, handler's gloves, work surface, etc. This was considered as a large and more variable contamination, and as a consequence, more difficult to control.

In the first experimental study with fluorescein several combinations were analyzed aiming to compare:

1. Safety during the preparation using a syringe without connector vs syringe with connector.
2. Safety during the preparation using a supporting vial spike vs anchoring spike.
3. Safety during the preparation and administration of the ChemoCLAVE[®] valve systems vs a valve system combined with Fleboflex[®] solutions with luer connection.

The main variable was the qualitative detection of environmental contamination due to splashes through fluorescein and UV light when the groups with connector vs without connector were compared.

In the second experimental study the main variable was qualitative detection of contamination through ultraviolet light when three methods were compared.

Finally, the valve SCTM with PhaSeal™ was validated by simulating the administration of fluorescein solutions and detection of contamination in critical points.

Results

1. A literature review: The technical characteristics of the different devices and of the safety valves have been described.
2. Evaluation of the differential characteristics of tree modalities, valve system and a valve system combined with infusion bag with luer connection: during the preparation, transportation and administration steps, we assessed more comfort in using valve system. One disadvantage of tree modality over the valve system is that purging of the system is required with the subsequent increased in preparation time. The use of solutions bags with luer connection was weighed positively regarding confort since it avoided repetitive movements of inserting the spike or the secondary set to the infusion bag. The three systems evaluated are closed system and therefore considered as safe devices.
3. Comparative study of the preparation and administration of fluorescein mixtures with different modalities of valve closed-system combination: a syringe connector

is needed to guarantee a closed system because reduces the risk of splashes. Anchoring spikes do not show higher advantages as compared with supporting vial spikes. Fleboflex® solutions with Luer bags are more efficient than ChemoCLAVE® and show similar safety, additionally, its use has allowed a lower time of mixture preparation. However, connections of these closed systems are not leak-tight, and it is therefore important to continue studies of contamination of the different closed system transfer devices.

4. A comparative study of contamination in three closed systems for the preparation of hazardous drugs through simulations with fluorescein: qualitative contamination at the critical points during preparation, was seen in valve administration system (ChemoCLAVE®) and administration system using the tree modality (SmartSite® valve and Texium® connector) for every mixture that was processed. No contamination at all in critical points was seen in any of the mixtures prepared using PhaSeal™. The combination of PhaSeal™ system in conjunction with the BD luer extension for administering hazardous drugs from a tree modality system has been shown to be the system with the lowest level of contamination during processing and the least risk during administration.
5. Validation of the valve administration system with PhaSeal™: there was contamination in all critical points in the PhaSeal™ connector and the PhaSeal™ injector with relatively low volume, and also in connections number, which avoid validating this system as totally dry.
6. Economic cost of the different modalities: The two cheapest systems are the BD tree system with conventional filtration systems, and the ICU Medical system combined with Fleboflex® Luer bags. The most inefficient system is the ICU Medical valve system, since the level of contamination is at least equal to the combined system with Fleboflex® Luer bags, at a higher cost even compared with the tree system combined with PhaSeal™.

Conclusions

This study has allowed to elaborate recommendations of use and criteria of selection of the SCTM for the handling of HD. In order to select the SCTM to be used in the preparation and administration of HD, an algorithm has been developed that takes into account the risk of exposure, the microbiological safety of the product, the comfort and the times required during handling, as well as economic aspects.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES DE LA TERAPIA ONCOHEMATOLÓGICA

En las últimas décadas, la aparición de nuevos medicamentos antineoplásicos ha mejorado las expectativas de supervivencia y calidad de vida de los pacientes con enfermedades oncohematológicas(1,2).

Durante mucho tiempo, el tratamiento del cáncer se ha centrado principalmente en destruir las células que se dividen rápidamente, al ser ésta una característica de las células cancerosas. El tratamiento farmacológico del cáncer se ha fundamentado en el uso de los tradicionales fármacos citostáticos, sustancias citotóxicas diseñadas y utilizadas para causar disfunción celular, inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo y el bloqueo de la división y la reproducción celular. Por tanto, causan daño celular no selectivo de las células tumorales al interrumpir el ciclo celular en alguna de sus fases. Por este motivo, se utilizan preferentemente, pero no exclusivamente, en el tratamiento farmacológico de enfermedades neoplásicas. Esta falta de acción selectiva sobre las células tumorales se asocia inevitablemente a un grado de toxicidad variable sobre los órganos y tejidos sanos del huésped, afectando especialmente a aquellos cuyas células se multiplican rápidamente: la médula ósea, el epitelio del tracto gastrointestinal, los folículos pilosos y los órganos linfoides, por lo que son fármacos de estrecho margen terapéutico. Con frecuencia, la toxicidad ejercida sobre alguno de los tejidos sanos limita la dosis que se puede administrar (toxicidad limitante de la dosis)(3).

En los últimos años, ha habido un considerable incremento en la utilización de nuevos fármacos para el tratamiento de dichas enfermedades, en su mayoría desarrollados frente a dianas terapéuticas específicas. Estos tratamientos se diferencian de los citostáticos clásicos en que controlan el crecimiento tumoral mediante otros mecanismos de acción. La terapia dirigida se basa en la identificación de características de las células cancerosas que las diferencien de las normales, que permita un ataque a las primeras sin dañar las segundas, de manera que se produzcan menos efectos secundarios. Cada tipo de terapia dirigida funciona de manera diferente, pero todas interfieren con la capacidad de las células cancerosas para crecer, dividirse, repararse y/o comunicarse con otras células(4).

Entre los diferentes mecanismos de acción se encuentran la interferencia en la transducción de señales de crecimiento celular, la angiogénesis, promover la muerte específica de células cancerosas, estimular el sistema inmunitario para que destruya células cancerosas específicas, o entregar sustancias tóxicas a las células cancerosas(4).

Con frecuencia, las dianas terapéuticas candidatas para desarrollar estos tratamientos dirigidos son proteínas defectuosas producidas por mutaciones en genes que se producen en las células cancerígenas, responsables de causar el crecimiento celular (oncogenes). Por ejemplo, algunos tumores son causados, en parte, por proteínas mutadas que envían constantemente señales celulares que provocan la división celular. Fármacos que bloqueen únicamente a la forma mutada de la proteína pero que no interfieran con la actividad de la forma normal de la misma, tendrían efecto únicamente sobre células cancerígenas, dejando así a las células sanas intactas. Por otra parte, algunos tipos de cáncer son el resultado de la inactivación de genes que normalmente previenen el crecimiento celular (supresores de tumores). Fármacos que “corrijan” la actividad de estas proteínas podrían reparar las células cancerígenas dañadas, teóricamente sin efecto alguno sobre células normales(5).

La mayor parte de los fármacos que se consideran terapia dirigida son anticuerpos monoclonales o “moléculas pequeñas”. La mayoría de los anticuerpos monoclonales no pueden penetrar la membrana plasmática de la célula por lo que se dirigen a dianas que están en el exterior o en la superficie de las células. Las denominadas “moléculas pequeñas” (inhibidores proteín-quinasa), pueden difundir a través de la membrana plasmática y actuar sobre dianas que se encuentran en el interior de las células(4).

Otros tratamientos como las vacunas contra el cáncer y la terapia génica, por lo general, se consideran terapias dirigidas debido a que interfieren en el crecimiento de células cancerosas específicas.

Para denominar a los medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, tanto si son agentes citostáticos clásicos, como nuevos tratamientos frente a dianas terapéuticas, utilizamos el término antineoplásico, que es el más amplio y actual.

1.1.1 Clasificación de la terapéutica oncohematológica

La Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) incluye la terapéutica oncohematológica en el Grupo L de la clasificación ATC: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Dentro de ella se pueden diferenciar los siguientes grupos de fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del cáncer(6).

- L01 Agentes antineoplásicos:

- L01A: Agentes alquilantes (análogos de las mostazas nitrogenadas, aquilsulfonatos, nitrosoureas y otros agentes alquilantes).
- L01B: Antimetabolitos (análogos del ácido fólico, análogos de la purina, análogos de la pirimidina).
- L01C: Alcaloides de plantas y productos naturales (alcaloides de la vinca y análogos, derivados de podofilotoxina, taxanos, y otros alcaloides de plantas y productos naturales).
- L01D: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas (antraciclinas y productos relacionados y otros antibióticos citotóxicos).
- L01X: Otros agentes antineoplásicos (Derivados de platinos, metilhidrazinas, anticuerpos monoclonales, sensibilizadores usados en terapia fotodinámica y radiación, inhibidores directos de la proteína-quinasa y otros agentes antineoplásicos).
- L02: Hormonoterapia antineoplásica
- L03: Inmunoestimulantes

Los citostáticos clásicos ocupan los grupos del L01A al L01D, y parte del L01X. Dentro del grupo L01X tendríamos la denominada terapia dirigida: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión recombinante, inhibidores tirosín-quinasa, inhibidores m-TOR y antiangiogénicos.

1.1.2 Toxicidad de los fármacos antineoplásicos

La mayor parte de estos fármacos antineoplásicos poseen un perfil de toxicidad importante. Tanto los pacientes como los profesionales que los manipulan están en riesgo de sufrir estos efectos. Aunque los posibles beneficios terapéuticos de estos medicamentos superan los riesgos de sufrir reacciones adversas en los pacientes, los profesionales sanitarios expuestos están en riesgo de sufrirlas sin obtener ningún beneficio terapéutico.

A pesar de que los fármacos antineoplásicos son el grupo más numeroso de fármacos que constituyen un peligro para el personal manipulador, no son los únicos. Por eso, el término empleado para denominarlos es el de *hazardous drugs* (HD). Este término se empleó por primera vez en el año 1990 por *The American Society of hospital Pharmacist* (ASHP)(7) y es el término empleado en la actualidad por organizaciones como *The Occupational Safety & Health*

Administration (OSHA) y *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), que se ocupan de aspectos de seguridad de los trabajadores que manipulan estos fármacos.

Además de los riesgos de irritación de piel y mucosas en los manipuladores tras exposición aguda (por ejemplo, rash cutáneo)(8), se ha evidenciado la posibilidad de riesgos para la salud en el personal que los manipula tras una exposición crónica (por ejemplo, toxicidad reproductiva)(9) y potencialmente cáncer(10).

En la manipulación de estos fármacos hay que considerar no solo los aspectos de protección del producto (asepsia), sino también la minimización de los riesgos que afectan tanto al personal manipulador, como al paciente y al medio ambiente. La exposición laboral a estos fármacos es una preocupación de todos los profesionales implicados de manera continua en su preparación y administración. El personal sanitario (y no sanitario) encargado de su manipulación debe concienciarse del riesgo potencial asociado a estos medicamentos y de la necesidad de trabajar con precaución en base a unos esquemas de trabajo previamente definidos y consensuados.

1.1.3 Características de los *hazardous drugs*

Inicialmente, en 1990, la ASHP definió como HD aquellos que incluían las siguientes características(7):

- Genotoxicidad (mutagenicidad y alteraciones cromosómicas), capacidad de causar un daño en el ADN, dando lugar a mutaciones que pueden o no producir un cáncer.
- Carcinogenicidad en modelos animales, humanos o ambos según la IARC. Capacidad de producir cáncer o aumentar su frecuencia.
- Teratogenicidad (capacidad de producir malformaciones en el embrión) o tóxico para la reproducción (deterioro de la función o capacidad reproductora masculina o femenina, así como la inducción de efectos nocivos no hereditarios en la descendencia; en un sentido amplio, cualquier efecto que interfiera con el desarrollo normal, tanto antes, como después del nacimiento) en modelos animales o en pacientes tratados.
- Evidencia de toxicidad orgánica seria u otro tipo de toxicidad a bajas dosis en modelos animales o pacientes tratados (como umbral se toma la dosis diaria de

10 mg/día o 1mg/Kg/día en animales de laboratorio). Todos los fármacos tienen efectos adversos, pero solo algunos muestran toxicidad a dosis bajas.

En septiembre de 2004, NIOSH publicó unas recomendaciones de manipulación segura, NIOSH Alert: Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings(11) con la finalidad de prevenir la exposición ocupacional a los HD, en la que establece unas precauciones universales de manipulación de estos fármacos, pero no se propone valoración del riesgo de cada fármaco ni se establecen límites de exposición.

The Working Group on Hazardous Drugs de la NIOSH revisó los criterios que incluyó en la NIOSH Alert(11) y estableció que para considerar un fármaco como HD debía cumplir una o más de las siguientes características en animales o humanos:

- Carcinogenicidad
- Teratogenicidad u otra toxicidad durante el desarrollo
- Toxicidad reproductiva
- Toxicidad orgánica a dosis bajas
- Genotoxicidad
- Estructura y perfiles de toxicidad de nuevos fármacos que mimetizan a otros fármacos ya existentes, y que se consideran HD, según las características anteriormente descritas.

El riesgo químico de los fármacos es dependiente de la capacidad intrínseca del producto de producir uno o varios de los efectos anteriormente descritos en humanos y/o animales. Muchos fármacos antineoplásicos tienen capacidad de dañar o unirse al DNA (p.ej. alquilantes). Otros fármacos como inmunosupresores, antivirales, antibióticos, etc. interfieren en el crecimiento o proliferación celular, o en la síntesis de DNA. En algunos casos, estas acciones no selectivas, además de dar lugar a efectos adversos en los pacientes, pueden causar daño tras la exposición inadvertida en los profesionales sanitarios.

La alerta de NIOSH de 2004 contenía un apéndice A con los HD que requerían una manipulación especial, para lo cual se recopiló la información de varias fuentes principales: *NIH Clinical Center, Johns Hopkins Hospital, Northside Hospital, (Atlanta), University of Michigan Hospitals and Health Centers, Ann Arbor y The Pharmaceutical Research and Manufactures of America.*

Posteriormente, NIOSH ha seguido actualizando periódicamente el listado de HD:

- Listado del 2010(12): fármacos comercializados en Estados Unidos entre 2004 y 2007.
- Listado del 2012(13): fármacos comercializados entre el 2007 y 2009.
- Propuesta de actualización del listado de 2012 en el 2014(14): fármacos comercializados entre enero de 2010 y diciembre de 2011. Se incluyeron 28 fármacos y se eliminó 1.
- Listado del 2014(15): se añaden 27 fármacos e incluye una revisión del listado del 2004 con la consiguiente eliminación de 12 fármacos que no cumplen los criterios NIOSH de HD. (Se incluyen todos los fármacos comercializados hasta diciembre 2011).
- Propuesta de actualización del listado de 2014 en el 2016(16).
- Listado del 2016(17): se añaden 34 fármacos. (Se incluyen todos los fármacos comercializados hasta diciembre 2013).

Entre Enero de 2012 y Diciembre 2013, 60 nuevos fármacos recibieron aprobación de la FDA (*The Food and Drug Administration*) y 270 fármacos tuvieron alertas especiales (incluyendo *black box warnings*) basados en reportes de efectos adversos de pacientes. De este listado de 330 fármacos, 44 fueron identificados por NIOSH como potencialmente peligrosos. Tres de estos fármacos tenían recomendaciones de seguridad de los fabricantes y por tanto fueron listados como HD sin requerir una revisión adicional. Un panel formado por pares de revisores y accionistas revisaron los 45 potenciales HD, y NIOSH propone en la adición del listado de 2016 33 fármacos que poseen una o más características de HD. Finalmente en el listado del 2016 se añadieron 34 fármacos (incluyendo 5 que tienen recomendaciones de seguridad de los fabricantes).

En nuestro país, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) publicó en septiembre de 2016 un documento técnico con la relación de medicamentos clasificados como peligrosos de uso en España, con recomendaciones sobre su manipulación, las medidas de prevención asociadas y, en su caso, equipos de protección individual a utilizar(18). A partir de este momento emplearé el término **fármacos peligrosos** (FP), que es como se ha traducido de HD en nuestro país. En el documento del INSHT definen también el término medicamentos peligrosos (MP), que hace referencia a la distinta exposición dependiendo de la forma farmacéutica de un determinado principio activo(18).

1.2 RIESGOS DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS PELIGROSOS

1.2.1 Profesionales expuestos

La exposición a los FP tiene lugar en diferentes procesos dentro del hospital, desde que el medicamento es recibido como especialidad farmacéutica en el área de recepción del servicio de farmacia hospitalaria (SFH), hasta que es eliminado como residuo. No solo el personal sanitario está expuesto, puede afectar a todo el personal implicado en esta cadena de acciones, incluidos celadores, auxiliares y personal de limpieza. Estos procesos incluyen(19):

- Recepción
- Almacenamiento
- Manipulación durante la preparación y administración al paciente
- Manipulación de residuos
- Contacto con excretas de paciente a los que se les ha administrado quimioterapia
- Manipulación en caso de accidentes (derrames, exposiciones accidentales).

En el ámbito de la Farmacia Hospitalaria se puede entender la manipulación de citostáticos como las actividades encaminadas a preparar, elaborar y acondicionar los citostáticos.

La preparación de citostáticos se entiende como el proceso de selección de los componentes que van a conformar una mezcla citostática prescrita (fármaco, suero, material fungible, etc.); la elaboración de citostáticos en sí, consiste en introducir el citostático en la cantidad y condiciones indicadas en la hoja de elaboración, dentro del suero adecuado; y el acondicionamiento de citostáticos engloba el proceso de etiquetado, sellado y control de calidad que requieren estas mezclas(20). Desde de la publicación en nuestro país del documento del INSHT en la que se han incorporado medicamentos de otras áreas clínicas, todos estos procesos los debemos aplicar también a todos los FP, que se están empezando a preparar de forma centralizada en los SFH. Asimismo, esto se hace extensible a la manipulación de formas farmacéuticas orales cuando implique riesgo de exposición al FP(18).

1.2.2 Causas de exposición a fármacos peligrosos

Las principales causas de exposición se detallan a continuación(11):

- Manejo de envases de fármacos sin usar.
- Reconstitución de fármacos en polvo o liofilizados y su posterior dilución, o dilución de las formas líquidas concentradas de MP.
- Expulsión de aire de jeringas con fármacos FP.
- Administración de MP
 - por vía parenteral.
- Manipulación de dosis orales y comprimidos no recubiertos.
- Preparación de formas farmacéuticas líquidas a partir de formas orales.
- Contacto con cantidades importantes de fármaco presentes en el exterior del vial, superficies de trabajo, suelos y productos finales (bolsas, botellas, infusores, jeringas).
- Manejo de residuos contaminados generados en las fases de preparación y administración de FP.
- Manipulación de líquidos corporales o ropa, apósitos, ropa de cama, u otros materiales contaminados con líquidos corporales.
- Descontaminación y limpieza de las zonas de preparación, elaboración y acondicionamiento de FP.

1.2.3 Vías de exposición

Las principales vías de exposición a FP son las siguientes(11,19):

- Inhalación de los aerosoles y micro gotas que se desprenden durante la preparación de las soluciones de fármacos y durante su administración, o derrames accidentales que pueden tener lugar durante el transporte y almacenamiento de los FP.
- Por contacto directo o por penetración del fármaco a través de la piel o de las mucosas.
- Por vía oral: ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados.
- Por vía parenteral: por introducción directa del medicamento a través de pinchazos o cortes producidos por rotura de viales o ampollas.

Numerosos estudios han mostrado presencia de citostáticos en la orina de los trabajadores expuestos(21). Se sospecha que la vía inhalatoria es la principal, sin embargo los estudios que se han realizado en muestras ambientales del aire han dado niveles muy bajos o incluso no se han detectado contaminantes(22). El hecho de que las técnicas de muestreo no se realizaran adecuadamente en el pasado, y que algunos fármacos sean volátiles, ha dificultado la demostración de que hay contaminantes ambientales en el lugar del trabajo(23,24).

Hay estudios que sugieren que la vía de absorción por contacto dérmico también podría ser la prioritaria, pero hay datos contradictorios, y una alternativa a la absorción por vía dérmica es que la contaminación de superficie se transfiera a las manos y se ingiera por la vía mano-boca(21).

1.2.4 ¿Cuándo consideramos que un fármaco es peligroso para el manipulador?

The International Agency for Research on Cancer (IARC) es el organismo que clasifica en 5 categoría la evidencia disponible de carcinogenicidad de las sustancias químicas y definir una posible asociación con el cáncer en los seres humanos.

- Grupo 1: El agente es carcinógeno en humanos
- Grupo 2A: El agente es probablemente carcinógeno en humanos
- Grupo 2B: El agente es posiblemente carcinógeno en humanos.
- Grupo 3: No clasificable como carcinogénico en humanos
- Grupo 4: Probablemente no carcinogénico en humanos

Para mantener actualizada esta clasificación es útil la página web de la IARC: <http://www.iarc.fr/>.

Algunos de los agentes citostáticos están considerados como carcinógenos según la clasificación de la IARC. La no clasificación como cancerígeno por la IARC no implica directamente que no presente este efecto, ya que dicho organismo no los ha evaluado todos. Hay un monográfico de fármacos que recoge la evaluación del riesgo de carcinogenicidad por científicos expertos, el volumen 100 A de IARC(25).

El último listado de antineoplásicos y otros FP para prevenir la exposición ocupacional en el ámbito sanitario que elaboró NIOSH fue en el año 2016(15,17). En ella hay un gran número de

agentes antineoplásicos, pero también otros fármacos que no se utilizan para la terapéutica oncohematológica que son potentes, es decir, que con poca cantidad producen efectos fisiológicos o causan efectos irreversibles, y deben ser manipulados con precaución. Desde la actualización del año 2014 se ha desarrollado un nuevo formato de listado en el que se clasifican los fármacos en tres grupos:

- Grupo 1: Fármacos antineoplásicos. Muchos de estos fármacos tienen también riesgo reproductivo en poblaciones susceptibles.
- Grupo 2: Fármacos no antineoplásicos que cumplen con los criterios NIOSH de FP. Algunos de estos fármacos tienen también riesgo reproductivo en poblaciones susceptibles.
- Grupo 3: Fármacos cuyo riesgo fundamental es el reproductivo en hombres o mujeres que están intentando concebir un hijo y en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los trabajadores excluidos de las poblaciones susceptibles del riesgo reproductivo no están en riesgo con la manipulación de los fármacos del grupo 3.

En la evaluación de la peligrosidad, NIOSH tiene en consideración los datos de toxicidad reproductiva y durante el desarrollo en animales y la carcinogenicidad. Si se observan efectos adversos por debajo de la dosis máxima recomendada en humanos, se considera especialmente relevante. Además de las dosis se tiene en consideración si la carcinogenicidad es en más de una especie y sexo y si hay datos disponibles en humanos. En cuanto a la genotoxicidad, aunque se pueden tener en cuenta datos in vitro, se le da mayor importancia a los datos in vivo. Especial relevancia tienen los efectos en el desarrollo del feto en ausencia de toxicidad materna. Los fármacos con categoría X de teratogenicidad según la FDA se incluyen sistemáticamente en el listado y los que tienen categoría D se introducen con frecuencia, pero depende de las características individuales de cada fármaco. También se encuentran incluidos los fármacos en los que el fabricante establece recomendaciones de manipulación segura.

Desde el año 2014, aparece indicado si el fabricante especifica unas precauciones para la manipulación segura de los fármacos. También aparece el criterio NIOSH por el cual el fármaco se ha incluido en el listado.

La evaluación de los FP es un proceso continuo, por ello, es importante evaluar el riesgo de los fármacos que se van introduciendo en el mercado, para establecer el procedimiento con el que

hay que manipularlos. NIOSH actualiza periódicamente el listado de FP, añadiendo los nuevos que considera peligrosos y eliminando los que requieren reclasificación. En el caso de los fármacos que se encuentran en investigación, habitualmente los datos toxicológicos son incompletos o no están disponibles. Sin embargo, si el mecanismo de acción sugiere que puede ser un FP, es prudente manipularlo como si lo fuera hasta que la información disponible permita excluirlo. Es importante revisar los fármacos que no están comercializados en Estados Unidos.

Si no tenemos datos de un fármaco, pero se ha usado fundamentalmente como antineoplásico, deberemos considerarlo como FP(26).

Hay que tener en cuenta que un medicamento de reciente introducción en el mercado puede no estar incluido en listado de la NIOSH, simplemente porque se elaboró anteriormente. Es importante asegurarse cómo debe realizarse la manipulación, revisando la bibliografía en el apartado de manipulación de la ficha técnica. Si en algún documento aparece alguna de las características descritas anteriormente para considerarlo FP, se deben seguir las recomendaciones de manipulación de dichos fármacos.

Algunos fármacos se consideran como FP sin poseer un riesgo significativo de exposición debido a su formulación (cápsulas, comprimidos recubiertos), que permite su administración sin manipular la forma farmacéutica. Sin embargo, debido a la posibilidad de que dichas formas farmacéuticas se manipulen para adaptarlas a otra forma farmacéutica, como por ejemplo para formular una solución, hay que considerarlas como peligrosas(11).

Algunos grupos han propuesto estratificar en diferentes niveles de riesgo ya que algunas características (carcinogenicidad, genotoxicidad, toxicidad orgánica a dosis bajas) parecen representar mayor riesgo que otras (teratogenicidad, toxicidad reproductiva). Sin embargo, no está claro que los datos in vitro de genotoxicidad deban ser más aceptables que los datos clínicos de la toxicidad reproductiva (26). En relación a este punto, tanto NIOSH como el INSHT han considerado que los fármacos que se incluyen en el grupo 3 solo constituyen un riesgo para una población susceptible de riesgo reproductivo.

En Estados Unidos, *The Federal Hazard Communication Standard* obliga a que el fabricante o el distribuidor envíen una ficha de seguridad (*Material Safety Data Sheet*) con los fármacos catalogados como FP. Están obligados a enviarla con el fármaco, para que todos los trabajadores puedan disponer de ella, es un elemento clave dentro de su programa de seguridad(21).

La legislación específica en España sobre las sustancias o mezclas peligrosas viene recogida en el reglamento (CE) nº 1272/2008(27). Según el reglamento Europeo REACH(28), dichas sustancias requieren una ficha de seguridad (FDS) (artículo 31, apartado 3, de REACH, en su versión modificada por la regulación europea Classification, Labelling and Packaging (CLP). El artículo 2.6 contempla algunas exenciones generales de las obligaciones de facilitar información, con arreglo al título IV (que incluyen, por tanto, las FDS), entre las que se incluyen los medicamentos para uso humano.

En estos casos su legislación específica debe establecer para esas sustancias, o preparados peligrosos, normas de clasificación y etiquetado que garanticen el mismo nivel de información y de protección que la normativa sobre sustancias peligrosas.

En España desde el año 2016 tenemos un listado propio elaborado por el INSHT de los medicamentos disponibles en nuestro país que se consideran peligrosos (comercializados y disponibles a través de Medicamentos en Situaciones Especiales), que será necesario que se actualice periódicamente. La revisión del INSHT incluye recomendaciones de manejo para 213 medicamentos utilizados en España. Se ha seguido la misma clasificación de NIOSH, de dividir los FP en los grupos 1, 2 y 3 y se han incluido los motivos por los que se ha decidido incluirlos, la clasificación de riesgo en el embarazo de la FDA (actualmente modificada, pero que se considera de interés desde el punto de vista preventivo), el riesgo carcinogénico según la IARC, o bien por otros motivos adicionales(18).

1.2.5 Evaluación del riesgo laboral

La evaluación de riesgos laborales es el proceso dirigido a estimar la magnitud de aquellos riesgos laborales que no hayan podido evitarse, obteniendo la información necesaria para que el empresario esté en condiciones de tomar una decisión apropiada sobre la necesidad de adoptar medidas preventivas, y en tal caso, sobre el tipo de medidas que deben adoptarse.

Mediante el Análisis del Riesgo se identifica el peligro y se estima el riesgo, valorando conjuntamente la probabilidad y las consecuencias (severidad) de que se materialice el daño(29).

- **Severidad del daño.** Para determinar la potencial severidad del daño, debe considerarse las partes del cuerpo que se verán afectadas y naturaleza del daño, graduándolo desde ligeramente dañino a extremadamente dañino.
- **Probabilidad de que ocurra el daño.** La probabilidad de que ocurra el daño se puede graduar, desde baja hasta alta, con el siguiente criterio:
 - a. Probabilidad alta: El daño ocurrirá siempre o casi siempre
 - b. Probabilidad media: El daño ocurrirá en algunas ocasiones
 - c. Probabilidad baja: El daño ocurrirá raras veces

Tabla 1. Severidad del daño riesgos laborales

CONSECUENCIAS (C)	Significado	
	Accidente	Enfermedad
Extremadamente dañino (ED)	Amputaciones, fracturas mayores, intoxicaciones, lesiones múltiples, lesiones fatales.	Cáncer y otras enfermedades crónicas que acorten severamente la vida. Muerte.
Dañino (D)	Laceraciones, conmociones, quemaduras de segundo grado, torceduras importantes, fracturas menores, otras fracturas funcionales que conducen a procesos de incapacidad.	Sordera, dermatitis, asma, trastornos músculo esqueléticos, enfermedad que conduce a una incapacidad menor.
Ligeramente dañino (LD)	Daños superficiales: cortes y magulladuras pequeñas, irritación de los ojos por polvo. Quemaduras de primer grado o muy locales, contusiones, distensiones articulares ligeras, otros trastornos que no conducen a incapacidad.	Molestias e irritación: dolor de cabeza o cefalea, discomfort, fatiga

Tabla 2. Evaluación del riesgo laboral

		CONSECUENCIAS (C)		
		LIGERAMENTE DAÑINO	DAÑINO	EXTREMADAMENTE DAÑINO
PROBABILIDAD (P)	BAJA	Riesgo trivial	Riesgo tolerable	Riesgo moderado
	MEDIA	Riesgo tolerable	Riesgo moderado	Riesgo importante
	ALTA	Riesgo moderado	Riesgo importante	Riesgo intolerable

Los riesgos se evaluarán en función de las consecuencias (C) y probabilidad de que ocurra el daño (P), correspondiendo para cada una de las combinaciones posibles una valoración que se recoge en la casilla correspondiente de nivel del riesgo.

En el caso de la evaluación del riesgo químico de estos fármacos, los conocimientos científicos actuales no permiten identificar niveles de exposición por debajo de los cuales no exista riesgo de que los agentes mutágenos y la mayoría de los cancerígenos produzcan sus efectos sobre la salud. No obstante, se admite la existencia de una relación exposición-probabilidad del efecto que permite deducir que cuanto más baja sea la exposición a esos agentes, menor será el riesgo.

Para los fármacos citostáticos la medición de la contaminación ambiental no es una técnica de evaluación abordable sistemáticamente, debido a que(29):

- No existen valores de referencia para establecer situaciones seguras.
- No existen, con carácter general, métodos reglados para definir las técnicas de muestreo y análisis.

Por tanto, la determinación de su peligrosidad va a resultar definida por sus propiedades fisicoquímicas, químicas o toxicológicas y a la forma en que se utiliza o se halla presente en el lugar de trabajo.

La ASHP recomienda asignar el nivel del riesgo teniendo en cuenta las características intrínsecas de peligrosidad y la estimación del nivel de exposición ocupacional(21).

La protección frente a la exposición depende de programas de seguridad establecidos por las instituciones y su cumplimiento por los profesionales, siendo la probabilidad de que un manipulador experimente efectos adversos con FP, directamente proporcional a la cantidad y frecuencia de exposiciones a estos agentes y la deficiencia de Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs).

Existen diferentes índices para medir los niveles de exposición como aproximación a la intensidad de esta. Uno de los más conocidos en nuestro ámbito es el índice de contacto citotóxico (ICC), propuesto por el *Centre d'Information pour le Medicament Français*, específico para exposición en preparación y administración de citostáticos. Tiene un valor indicativo y obtiene una aproximación más objetiva de los niveles de exposición. La intensidad depende de la frecuencia de preparación y administración durante un periodo definido y para un mismo trabajador y del tiempo de presencia del trabajador durante el mismo periodo. Con este índice ICC se gradúa la exposición en tres niveles crecientes, los cuales impondrán medidas de protección particulares:

- Nivel 1 (ICC < 1): relacionado con la preparación y/o administración ocasional.
- Nivel 2 (ICC 1-3): relacionado con la preparación y administración en cantidades moderadas, como áreas de trabajo aisladas específicas.
- Nivel 3 (ICC > 3): relacionado con la preparación y administración intensiva y rutinaria. Se asocia a una Unidad de preparación de citostáticos de Farmacia centralizada y equipada para tal fin.

$ICC = (NP+NA)/NH$ donde:

NP: Número de preparaciones realizadas por un trabajador durante un tiempo determinado.

NA: Número de administraciones realizadas por el trabajador durante un tiempo determinado.

NH: Horas de presencia del trabajador durante un tiempo determinado.

Según el INSHT los factores que condicionan el riesgo de exposición de los manipuladores incluyen(18) :

- Peligrosidad intrínseca del medicamento por su potencial carcinogénico, teratogénico, genotóxico, toxicidad reproductiva y toxicidad sobre órganos a dosis bajas.
- Utilización de medidas de prevención: medidas técnicas (utilización de cabinas de seguridad biológica (CSB)), sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM), sistemas automatizados, medidas organizativas (procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y mantenimiento, gestión de residuos y

técnicas de manipulación) y medidas de prevención secundaria (Equipos de Protección Personal (EPI)).

- Estructura: recursos humanos (formación y capacitación, número de manipuladores), instalaciones (diseño y especificaciones técnicas, disponibilidad y tipo de CSB), utilización de SCTM en preparación y administración y disponibilidad de sistemas automáticos.
- Susceptibilidad del manipulador: alergia, embarazo, lactancia, edad reproductiva.
- Nivel de exposición: capacidad de penetración o absorción del medicamento, concentración, cantidad, duración y frecuencia de la manipulación, tipo de actividad, lugar y riesgo de exposición asociado.

En la figura 1 se muestra una representación del riesgo en función de dichos factores.

Figura 1. Matriz de riesgos que condicionan el riesgo de exposición



Por tanto, como veremos más adelante, habrá que tomar las medidas necesarias para minimizar la exposición en función del riesgo.

1.2.6 Efectos sobre la salud

Hay descritos efectos agudos y efectos crónicos tras la exposición a FP, fundamentalmente citostáticos.

1.2.6.1 Efectos agudos

En la literatura hay descritas series de casos de reacciones cutáneas, efectos oculares, dolores de cabeza y síntomas gripales(8,11,30,31). Dos encuestas controladas pusieron de manifiesto una mayor incidencia de dolor de garganta, irritación del tracto respiratorio, infecciones, temblores, irritación de ojos y dolor de cabeza entre el personal de enfermería, técnicos de farmacia y farmacéuticos expuestos(32,33). La incidencia de estos síntomas estaba relacionada con la existencia de contacto cutáneo, con la ausencia de medidas de seguridad y el número de mezclas que se manipulaban.

1.2.6.2 Efectos crónicos

Es difícil establecer los posibles efectos adversos que puedan causar la exposición profesional crónica a bajos niveles de concentración de compuestos citostáticos. Hay que tener en cuenta que los efectos pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años (o generaciones) de exposición continuada.

Se han descritos los siguientes efectos crónicos:

Mutagenicidad y efectos citogenéticos:

Muchos estudios indican que los medicamentos citostáticos pueden causar un aumento de efectos genotóxicos en el personal de enfermería y farmacéuticos expuestos en el lugar del trabajo(34–44).

El primer estudio publicado, tras el que surge la preocupación de un posible riesgo ocupacional fue el de Falck, en el que, mediante la aplicación del test de Ames, se evidenció la presencia de mutagenicidad en concentrados de orina de enfermeras que manipulaban citostáticos(34). Los valores de mutagenicidad obtenidos eran mayores que los del personal no expuesto, que fue utilizado como control, y se incrementaban a medida que avanzaba la semana, sugiriendo que la mutagenicidad, podía tener su origen en una absorción de los citostáticos como consecuencia de la exposición ocupacional. En los años posteriores, diversos autores intentaron confirmar este riesgo.

A principio de los 80, Nguyen y col demostraron que la mutagenicidad detectada en la orina de un grupo de manipuladores que preparaban citostáticos en cabinas de flujo laminar horizontal desaparecía cuando la preparación se realizaba en una CSB(36). Estos resultados fueron

confirmados posteriormente por otro grupo y contribuyeron decisivamente a la recomendación de llevar a cabo la preparación de las dosis en CBS(45).

Varios estudios en los que no se han encontrado efectos genotóxicos ligados a la exposición de los profesionales pueden explicarse por factores técnicos de confusión y por una falta de precisión a la hora de obtener las muestras de sangre y de orina de los profesionales expuestos(42,46).

Cuando se tienen en cuenta todos los datos, el peso de las pruebas asocia las exposiciones a MP con el aumento de la genotoxicidad(43,47–49).

Dada la dificultad de determinar la presencia de trazas de citostáticos en el organismo de los manipuladores por métodos directos, la absorción se estudió por métodos indirectos. La mayoría de los estudios anteriormente mencionados, utilizan métodos no selectivos de monitorización biológica, tales como mutagenicidad en orina, análisis de aberraciones cromosómicas e intercambio entre cromátidas hermanas en linfocitos de sangre periférica.

En la actualidad, no se cuenta con ningún indicador o prueba con suficiente sensibilidad y especificidad para poder relacionar exactamente el grado de exposición a medicamentos citostáticos y sus consecuencias para la salud, ya que, además, los resultados pueden verse alterados por factores exógenos, como la edad y el consumo de tabaco(50–52) No se puede justificar la utilización sistemática de las pruebas de genotoxicidad en la monitorización biológica de los trabajadores expuestos. Aunque estudios recientes han demostrado daño del ADN de células descamadas del epitelio de la boca de trabajadores expuestos(53,54) o en muestras de sangre(55), incluso entre trabajadores en ambientes protegidos(56), no se puede relacionar ni con alteraciones clínicas ni siquiera con los años de exposición a los mismos (de hecho, algunos autores encuentran alteraciones similares en trabajadores expuestos a otros agentes químicos, como los gases anestésicos, lo que sugiere que la alteración a nivel molecular, sea cual sea su agente causal, necesita un mayor número de cofactores concurrentes para que pueda llegar a desarrollar una manifestación clínica)(57).

Efectos sobre el desarrollo y sobre la función reproductora:

Al menos 3 estudios epidemiológicos relacionaron la exposición a citostáticos con un incremento de la incidencia de aborto espontáneo, malformaciones congénitas y embarazos ectópicos(58–60). La metodología de estos estudios está cuestionada.

Cáncer:

A pesar que el incremento del riesgo de cáncer ha sido estudiado con resultados variables(10,61), una valoración del riesgo de cáncer por Sessink et al. estima que la ciclofosfamida causa entre 1,4 y 10 casos adicionales por millón de trabajadores expuestos cada año(62). Esta estimación la hizo con datos de animales y de pacientes que habían recibido ciclofosfamida, teniendo en cuenta la contaminación en el lugar del trabajo, y la excreción de ciclofosfamida en la orina. Ensslin et al. en un estudio de monitorización de ciclofosfamida en enfermeras que la manipulaban con las medidas de protección adecuadas, encontró una excreción 5 veces mayor de ciclofosfamida(63), por lo que parece que la estimación del riesgo de cáncer podría aumentar entre 7-50 veces más de lo que estimó Sessink(21).

Aunque no se ha podido establecer de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos, debido sobre todo a las discrepancias existentes entre las diferentes pruebas utilizadas para determinar su toxicidad, el posible riesgo laboral que suponen y las graves consecuencias que pueden producir, hacen que sea imprescindible adoptar medidas que ayuden a reducir esta exposición y garantizar unas condiciones óptimas de trabajo. En este sentido, la actividad más adecuada es la actuación preventiva.

1.2.7 Seguridad ocupacional de los anticuerpos monoclonales

El manejo de los anticuerpos monoclonales (AcM) merece unas consideraciones adicionales, ya que presentan características diferenciales con respecto a los citostáticos clásicos, y su utilización ha experimentado un importante auge en los últimos años. La seguridad y el riesgo ocupacional de los citostáticos clásicos están bien establecidos, sin embargo, hay muy poca información referente al riesgo ocupacional por exposición a los AcM, ya que, o bien no cumplen los criterios para catalogarlos como FP, o bien falta información específica de cada fármaco que permita asignarlos a una clasificación adecuada. Esto se ha traducido en la aplicación de estándares estrictos asociados con el manejo de FP en algunos centros, y el uso muy limitado de medidas de seguridad en otros.

Los AcM son inmunoglobulinas, habitualmente IgG, grandes moléculas proteicas (147-153 Kilodaltons) que se dividen en una fracción que involucra el reconocimiento antigénico, denominada Fab, y una fracción cristalizable (Fc) que media funciones efectoras. Se generan a través de tecnología recombinante (rDNA), tecnología del hibridoma, inmortalización de

linfocitos B u otras tecnologías. De acuerdo con la conferencia internacional de armonización (ICH), que han adoptado tanto la EMA, como la FDA, los AcM no requieren ser evaluados ni para carcinogenicidad, ni genotoxicidad. Por este motivo se desconoce cómo debería ser el manejo correcto de estos fármacos.

La ASHP ha sugerido que el riesgo de los AcM es bajo porque su elevado peso molecular dificulta la absorción dérmica, asumiendo que la principal vía de absorción es la dérmica, y no la vía inhalatoria(21). Sin embargo, no se ha establecido un umbral de tamaño molecular a partir del cual se considere improbable dicha absorción.

El riesgo ocupacional de estas moléculas va a depender del riesgo de internalización y de la evidencia de la toxicidad de esas moléculas.

Tabla 3. Evaluación del riesgo de los anticuerpos monoclonales

RIESGO EXPOSICIÓN	TOXICIDAD
Absorción dérmica	Citotoxicidad
Absorción inhalatoria	Carcinogenicidad
Absorción mucosa	Genotoxicidad o mutagenicidad
Absorción oral	Teratogenicidad
	Toxicidad orgánica a dosis bajas
	Inmunogenicidad

A los criterios NIOSH de peligrosidad se han añadido la inmunogenicidad, específica de los AcM y otros agentes inmunomoduladores y la citotoxicidad celular aplicable a estos agentes.

Riesgo de exposición

El riesgo de absorción de los AcM tras exposición ocupacional se considera bajo. No obstante, hay que tener en cuenta el riesgo de exposición continua y la acumulación que se puede producir, ya que las semividas de eliminación son más largas que las de las moléculas pequeñas (18 horas a 26 días)(64).

Debido a su elevado tamaño molecular, la absorción dérmica se considera improbable durante la fase de preparación y administración. El riesgo de alergia por contacto no difiere del riesgo de otros productos farmacéuticos que contienen excipientes como polisorbatos(65,66).

La inhalación de polvo o de partículas aerosolizadas líquidas durante la preparación, sí se considera una potencial vía de absorción, si bien, para tamaños moleculares mayores de 120

Kilo Dalton, la absorción sistémica esperada a través de la inhalación se estima que sería menor al 5%(67).

Asimismo, también se considera una potencial vía de exposición, la absorción a través de la mucosa nasal de polvo o de partículas aerosolizadas líquidas durante la preparación.

La absorción por vía oral podría ocurrir accidentalmente en el ámbito laboral, siendo la vía mano-boca la vía más probable de contaminación. Sin embargo, aunque es una vía posible, los niveles que se requieren para la exposición sistémica se consideran altamente improbables en el ámbito laboral.

Toxicidad

- Citotoxicidad

La citotoxicidad celular mediada por anticuerpo es explícitamente diferente de la acción citotóxica directa de los agentes tradicionales, a menos que el AcM esté conjugado con un agente citotóxico. Los AcM no deberían etiquetarse como citotóxicos(67).

- Carcinogenicidad

No requieren ser evaluados para establecer el riesgo de carcinogenicidad(60). Sin embargo, hay un grupo anticuerpos que bloquean el factor de necrosis tumoral (Anti-TNF) y que se utilizan para enfermedades reumáticas, que incrementan el riesgo de linfoma y de otras malignidades. Se desconocen los efectos a largo plazo de la exposición continuada a bajas dosis de estos fármacos. No hay evidencia de malignidad de los AcM habituales que se utilizan para el tratamiento oncológico (rituximab, trastuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, cetuximab y panitumumab).

- Genotoxicidad/mutagenicidad

Los AcM no requieren ser evaluados para genotoxicidad, ya que no interactúan directamente con el DNA(68).

- Teratogenicidad y otras toxicidades durante el desarrollo.

No hay evidencia de teratogenicidad asociada a la exposición ocupacional de AcM. Sin embargo, a dosis terapéuticas, algunos, sí se han asociado con toxicidades en el desarrollo, según estudios realizados en humanos (trastuzumab, rituximab), o en animales (cetuximab, bevacizumab, etc.).

- Toxicidad orgánica a dosis bajas

No hay evidencia de toxicidad orgánica a dosis bajas de AcM.

- Toxicidad inmunológica

Se ha visto que hay niveles más elevados de inmunoglobulinas anti-AcM para los de origen murino, a continuación para los quiméricos, y por último para los humanizados. La inmunogenicidad puede ocurrir a dosis terapéuticas, y los efectos son desconocidos tras la exposición prolongada y a dosis bajas en el ámbito laboral(67).

En las Guías Australianas para el manejo seguro de AcM se han establecido unos requerimientos mínimos durante la preparación de estos fármacos tales como utilización de mascarilla de protección respiratoria, para prevenir la exposición de la mucosa nasal y la inhalación, y gafas protectoras para evitar la exposición de la mucosa ocular. No es necesario el uso de CSB o aisladores, y los guantes son necesarios como parte de la técnica aséptica, ya que no se considera probable la vía dérmica de absorción. Hay que tener en cuenta que la seguridad del manipulador es una de los aspectos importantes que hay que tener en cuenta a la hora de decidir dónde y en qué condiciones deben ser manipulados, pero además hay que valorar consideraciones con respecto a la técnica aséptica para prevenir contaminación microbiológica accidental, complejidad de las dosis, mantenimiento de la integridad de la molécula y aspectos económicos.

Muchas de las recomendaciones de manipulación de AcM no están basadas en evidencia de alto nivel, ya que hay ausencia de datos que soporten el daño potencial del manejo de estos fármacos y por tanto, predominan evaluaciones pre-clínicas, estudios en animales y opiniones de expertos(67).

Los AcM que están conjugados con fármacos citotóxicos, deben ser manipulados como cualquier otro fármaco peligroso (ej. Gemtuzumab-ozogamicin, trastuzumab-emtansina, brentuximab-vedotin)(15,67).

En la actualidad salvo ziv-aflibercept únicamente aparecen en los listados de NIOSH y el INSHT los anticuerpos monoclonales conjugados(17,18).

1.3 MONITORIZACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y LAS SUPERFICIES

1.3.1 Monitorización de la exposición

Sería deseable poder disponer de métodos sensibles y específicos para monitorizar la exposición a estos fármacos, como por ejemplo, la determinación de ciclofosfamida en orina de los manipuladores mediante cromatografía y espectrofotometría de masas(43,69). Varios estudios

han demostrado exposición a ciclofosfamida, a pesar de la utilización de medidas protectoras y procedimientos de trabajo adecuados(63,70).

1.3.2 Monitorización de superficies

Los muestreos de superficie (mesas, suelos, cabinas, etc.) tienen por objetivo disponer de datos objetivos sobre la tendencia de los valores de concentración a lo largo del tiempo para verificar la eficacia de los procedimientos de trabajo, así como de las medidas preventivas que se llevan a cabo (medidas de limpieza y de protección personal). La presencia de citostáticos en superficies podría quedar justificada por salpicaduras, vertidos, generación de aerosoles (contaminación interna), y por la presencia de trazas de producto en la parte exterior de los viales de preparados provenientes de distintos fabricantes (contaminación externa).

La concentración en superficie debería ser tan baja como sea técnicamente posible, con el fin de minimizar la probabilidad de los efectos carcinogénicos. En el capítulo USP 800 de manipulación de FP(71) se especifica expresamente que todos los procesos que se detallan en dicho documento están dirigidos a controlar la contaminación de FP hasta un límite tan bajo como sea razonable alcanzar (ALARA). Los estudios de presencia de residuos de estos productos en suelos y superficie de trabajo son numerosos y los márgenes de concentración obtenidos muy amplios(72,73).

A pesar de la ausencia de un método normalizado de muestreo de superficies en contacto con citostáticos, se recomienda utilizar técnicas validadas como *la propuesta por The American Society for Testing and Materials (ASTM)*.

En general, se recomienda aplicar los siguientes criterios:

- Muestreo en las zonas de trabajo con mayor riesgo potencial de contaminación. Se recomienda tomar varias muestras, una de ellas de la superficie interior de la cabina y otra de cualquier superficie exterior del mobiliario de apoyo.
- Recoger muestras de superficie antes y después de la limpieza.
- Limpiar la superficie con un papel absorbente empapado con una solución capaz de arrastrar el citostático que se vaya a analizar.
- Considerar una superficie mínima que permita asegurar el nivel mínimo de detección según la técnica de análisis utilizada. Se recomienda entre 0,1 m² y 0,5 m².

En un estudio de contaminación de superficies en 14 farmacias alemanas se encontró que el suelo frente a la CSB estaba con mucha frecuencia contaminada, y por diseminación, también las áreas centrales de la sala de preparación. En las superficies donde se colocan los fármacos previos a la elaboración y donde se colocan posteriormente las mezclas elaboradas también se encontraron niveles detectables de algunos fármacos, así como en las estanterías, los cubos de residuos y, en menor medida, las cajas de transporte. En este estudio se pone de manifiesto que la correcta manipulación de citostáticos es más importante que la cantidad de mezclas que se elaboran en un SFH(73).

De los estudios de contaminación de superficie se concluye que los profesionales sanitarios que mayor riesgo tienen de exposición a los FP son el personal encargado de la elaboración de las dosis para su administración. En un estudio multicéntrico se midió la contaminación de ciclofosfamida que había en los guantes de los técnicos de farmacia, enfermeras oncológicas y del personal de limpieza. La mayor contaminación se encontró en el personal encargado de elaboración de los fármacos (36%), lavado de los pacientes (23%), recogida de orina de pacientes en tratamiento con ciclofosfamida (17%), cambio de sábanas (6%) y limpieza de cuartos de baños de unidades oncológicas (6%)(74).

En nuestro país, el SFH del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia realizó un estudio para cuantificar los niveles de exposición del personal sanitario a fármacos citotóxicos. La cuantificación de la contaminación de 5-fluorouracilo, gemcitabina y ciclofosfamida se llevó a cabo en las superficies de las siguientes áreas: CSB clase II tipo B3, mesa de preparación de tratamientos en antecámara y mesa de la sala de administración en hospital de día. Se tomaron muestras de las superficies con un paño absorbente previo inicio de la sesión de trabajo, y tras 3 horas de trabajo mediante arrastre. Se recogieron un total de 90 muestras, 30 muestras por cada superficie de estudio. Los niveles más altos se obtuvieron en la CSB, excepto en el caso de ciclofosfamida, que se encontró en la antesala. Por el contrario, los niveles mínimos de contaminación se localizaron en la sala de administración. Estos resultados confirman que la mayor exposición a la contaminación se produce en la CSB(75).

1.4 SEGURIDAD EN LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS PELIGROSOS

1.4.1 Marco Legal

Para prevenir los posibles efectos secundarios de una manipulación inadecuada se debe aplicar una sistemática de trabajo apropiada y adoptar determinadas medidas de actuación frente a cualquier situación en la que estén implicados los medicamentos citostáticos.

Por este motivo, diferentes organismos mundiales encargados de proteger la salud y seguridad de los profesionales sanitarios han publicado recomendaciones de manipulación de estos fármacos.

Recomendaciones a nivel internacional:

- The National Institute for Occupational Safety and Health-NIOSH(11).
- The American Society of Hospital Pharmacists-ASHP(21).
- The Occupational Safety and Health Administration-OSHA(76).
- USP 800 Hazardous drugs. Handling in healthcare settings(71).

Legislación a nivel nacional y de la Comunidad de Madrid:

- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL)(77).
- RD 486/1997, de 14 de abril, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo(78).
- RD 773/1997, 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual(79).
- RD 665/1997, de 12 de Mayo, tiene por objeto la protección de los trabajadores frente a los riesgos para su salud y su seguridad, derivados o que se puedan derivar de la exposición a agentes cancerígenos o mutágenos durante el trabajo, así como la prevención de estos riesgos(80).
- RD 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. Para aquellos citostáticos cuyo carácter carcinogénico o mutagénico no esté aún establecido les será de aplicación este RD(81).
- Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo(82).
- Orden Autonómica de la de 22 de Abril de 1992 (Comunidad de Madrid) donde se establecen las normas de Funcionamiento y requisitos de los centros y servicios que manejan citostáticos(83).

Recomendaciones nacionales sobre la manipulación de FP:

- Nota técnica de prevención (NTP 740) del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo donde se establecen unas Guías de Buenas Prácticas sobre la exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario(84).
- Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos de la Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el ámbito Sanitario (AMMTAS)(85).
- Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración (INSHT)(18).

Desde el punto de vista de Vigilancia de la Salud, el Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC), mediante un grupo de trabajo de salud laboral de la comisión de salud pública, elaboró en 2003, un Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a agentes citostáticos aprobada por la Comisión Delegada del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En lo relativo a residuos, la Ley 10/1998, de 21 de abril, de Residuos, introduce en nuestro ordenamiento jurídico la política de residuos imperante en la Unión Europea(86). Su desarrollo en nuestra Comunidad se traduce en el Decreto 83/1999, de 3 de junio, por el que se regulan las actividades de producción y de gestión de los residuos biosanitarios y citostáticos en la Comunidad de Madrid, estableciendo los requisitos mínimos exigibles en la producción y gestión de estos residuos con el objetivo de prevenir los riesgos que dichas actividades generan, tanto para el medio ambiente como para las personas directamente expuestas a ellos(87). Este Decreto deroga cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo dispuesto en esta Norma. Más recientemente, la Ley 5/2003, de 20 de marzo, de Residuos de la Comunidad de Madrid introduce modificaciones al Decreto 83/1999, de 3 de junio, por el que se regulan las actividades de producción y gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid(88).

1.4.2 Medidas para minimizar la exposición

Desde el punto de vista de seguridad y salud laboral, debemos disminuir la exposición hasta el mínimo nivel razonablemente posible. Conceptualmente, los mecanismos para lograr este fin son(89):

- Centralizar la preparación en los SFH.

- Aplicación estricta de la Normativa o Procedimientos aprobados.
- Minimizar la exposición del personal.
- Dotación de recursos humanos capacitados y adecuados a la carga de trabajo.
- Fomentar la formación del personal implicado.
- Utilización de sistemas cerrados de preparación en CSB con equipos de seguridad.

1.4.2.1 Elaboración centralizada

Las Unidades Centralizadas de preparación de FP de los SFH tienen como misión preparar los medicamentos cuyo manejo inadecuado puede implicar riesgo para el personal y el paciente. La mayor parte de estos medicamentos son oncológicos, pero también se preparan otros FP: antivirales, inmunosupresores etc. Esta preparación debe realizarse de tal manera, que quede la mezcla lista para su administración sin requerir manipulación posterior y garantizando, además, la composición y estabilidad, la seguridad del personal que los prepara y la prevención de la contaminación ambiental. Del mismo modo, esta unidad debe evitar los posibles errores que puedan presentarse en la prescripción, preparación y administración, con el fin de lograr una total seguridad en los tratamientos.

Para prevenir los posibles efectos secundarios de una manipulación inadecuada se debe aplicar una sistemática de trabajo apropiada. Cada Unidad debe redactar y aprobar unos PNTs de todos los procesos y actividades desarrolladas en la unidad.

1.4.2.2 Área de preparación

El área de preparación de FP debe estar ubicada en el SFH. La centralización de la preparación de estos productos en los servicios de Farmacia garantiza una mayor seguridad para el paciente, el trabajador y el medio ambiente, reduciendo en gran medida el riesgo de exposición. Algunas de las necesidades mínimas que debería reunir el área de preparación son, entre otras(69,89–91):

- Zona separada físicamente del resto del servicio y dedicada a esta función, sin recirculación de aire, ni aire acondicionado ambiental.
- Acceso limitado a personal autorizado y adecuadamente señalizada.
- Paredes y techo con esquinas redondeadas y pintura plastificada de fácil limpieza.
- Dos habitaciones separadas con gradiente de presión.

- Presión negativa en la zona donde se encuentra la CSB.
- El área de preparación debería estar dividida en dos zonas, una semilimpia (precámara) y la zona limpia, donde se encuentra ubicada la CSB. Las características de estas dos zonas se detallan a continuación.
- Zona semilimpia (precámara): de acceso restringido y puede servir como almacén de sueros y material de preparación.
- Zona de paso: de comunicación entre las dos habitaciones, que se utiliza para el lavado de manos y para vestirse con la ropa de protección adecuada.
- Zona limpia (cámara): es la zona donde se encuentra ubicada la CSB, en la que el ambiente debería ser, como mínimo, de clase ISO 7 (clase 10.000). Se trata de una zona de ambiente controlado equipada con un sistema de tratamiento de aire. Para ello, se debería disponer en esta sala de unidades de expulsión de aire estéril previo paso por un filtro HEPA. Este tipo de sistemas crea presión negativa en el interior de la zona e impiden la salida de aire hacia la precámara. En la zona limpia se debe evitar la utilización de aparatos y materiales que favorezcan la acumulación de polvo.
- CSB: las preparaciones de citostáticos deben realizarse en CBS Clase II tipo B o Clase III (Aislador), de flujo laminar vertical. Deberán estar certificadas y cumplir los estándares internacionales. Asimismo, es importante cuidar del mantenimiento de las mismas, que se realizará por personal cualificado, quedando siempre debidamente documentadas.

La CSB es el elemento básico que permite trabajar en un medio adecuado para la preparación de las mezclas peligrosas. La clase II (la más utilizada en nuestro país) se refiere a un tipo de cabina que protege al manipulador, el ambiente y la muestra. La protección del trabajador viene dada por la creación de una barrera de aire formada por la entrada de aire desde la habitación, a través de la abertura frontal, y por el flujo descendente de aire filtrado estéril. Ambos flujos de aire son conducidos a través de unas rejillas situadas en la parte anterior y posterior del área de trabajo a un plenum desde el cual el aire es redistribuido. Un porcentaje de éste es extraído mientras que el resto es recirculado sobre el área de trabajo. La porción de aire extraído es la responsable de que en la zona de trabajo se cree una presión negativa, que se compensa con la entrada de aire del ambiente. El flujo laminar de la cabina debe ser de clase ISO 5 (Clase 100) y no debe contener ningún microorganismo.

Clasificación de CSB:

- ✓ Clase I: No recomendada para el manejo de citostáticos ya que proporciona protección para el manipulador y el ambiente pero no para el producto. Constan de un solo filtro “HEPA” en la salida del aire al exterior.
- ✓ Clase II: Dentro de la clase II existen cuatro tipos principales de CSB y todas ellas disponen de un frontal abierto, un mecanismo de aire descendente y un filtro HEPA; hay que tener en cuenta que los filtros HEPA no son efectivos en el caso de materiales volátiles ya que no capturan vapores ni gases:
 - a. Tipo A1: Recircula el 70% del aire circulante y expulsan el 30% restante al propio recinto donde está la cabina. No apropiado para la manipulación de citostáticos.
 - b. Tipo A2/B3: Recircula el 70% del aire y extrae el 30% al exterior.
 - c. Tipo B1: Recircula el 30% del aire circulante y expulsa el 70% al exterior.
 - d. Tipo B2: No se recircula, expulsan el 100% del aire circulante. Esta modalidad es la más apropiada para la manipulación de citostáticos.
- ✓ Clase III: Aisladores. Son compartimentos de trabajo totalmente cerrados de forma que la zona de trabajo queda completamente aislada. El aire se introduce a través de un filtro HEPA y la salida es mediante doble filtración. La manipulación se realiza a través de unos guantes fijos incorporados en la misma cabina. Los materiales se introducen en ella a través de una cámara de transferencia. Para manejo de citostáticos se recomienda que trabajen a presión negativa. En principio, los requerimientos de área limpia son menores que con las de clase II. Entre sus inconvenientes cabe destacar una mayor dificultad de operatividad que exige un período de entrenamiento mayor por parte del personal.

En el caso de la exposición laboral a FP, la combinación de un área de elaboración adecuada (protección colectiva), con equipos protectores personales (EPI) es la mejor forma de protección frente a diferentes formas de contaminación(84,91).No obstante, las variaciones en las prácticas

de seguridad de manipulación contribuyen a las diferencias en la contaminación de superficie y en los manipuladores(21).

Las causas de que a pesar de que se utilicen las instalaciones y los controles adecuados, siga apareciendo contaminación en las superficies de los lugares de trabajo podrían ser(21,73):

- Contaminación de la parte externa de los viales previo a su manipulación
- No se cumplen las técnicas de manipulación adecuadas para maximizar la eficacia de la CSB
- La vaporización de algunos FP reduce la efectividad de los filtros HEPA (*high-efficiency*) o ULPA (*ultra-low-penetrating air*).

Ni el uso de una CSB tipo II B, ni los aisladores evitan que se originen contaminantes durante la manipulación en el espacio de la cabina, de ahí la importancia de que la técnica de manipulación sea la adecuada.

1.4.2.3 Equipo de protección individual (EPI)

Las recomendaciones sobre el uso de EPI se ajustarán a lo especificado en cada centro por el servicio de prevención de riesgos laborales (SPRL) en función del riesgo de exposición(18).

Los componentes del EPI son los siguientes:

- Guantes: Deben utilizarse tanto en la preparación de mezclas intravenosas de MP como en la manipulación de los contenedores de residuos, preparación y reenvasado de dosis orales, durante la administración de FP, en la manipulación de excretas de pacientes que reciban tratamientos con estos fármacos y cuando se produzcan derrames.

No deben utilizarse guantes de cloruro de polivinilo (PVC), puesto que son permeables a ciertos preparados (ofrecen peor protección), ni tampoco guantes empolvados ya que atraen las partículas de citostáticos. Hay varios materiales que podrían considerarse adecuados: látex, nitrilo, neopreno, poliuretano. Un guante (independientemente de la certificación europea que tenga) que obtenga en el estándar ASTM D-6978-05 un tiempo de paso superior a 30 minutos, obtiene la calificación de guante para citostáticos(20,84,91,92). Según la normativa USP 800,

durante la elaboración se recomienda emplear doble guante acreditado para manipular citostáticos(71).

Ningún guante es completamente impermeable a todos los citostáticos. La permeabilidad de los guantes depende del tipo de medicamento, tiempo de contacto y del grosor, material e integridad del guante. Los guantes deben cambiarse aproximadamente cada 30 minutos cuando se trabaja de forma continua con FP, e inmediatamente, cuando se contaminen con alguno de ellos, cuando se rompan o al finalizar la sesión de trabajo. Con citostáticos muy lipófilos se cambiarán inmediatamente después de la preparación(92).

- Bata: Debe ser de baja permeabilidad, con abertura en la parte trasera, mangas largas y puños elásticos ajustados cerrados a la altura de la muñeca, impermeable, al menos en la zona delantera (pecho y vientre) y en las mangas para evitar absorción de citotóxicos y cesión de partículas.

Si existe exposición, se cambiará la bata lo antes posible, quedando prohibido salir con la bata a la presala y se retirará teniendo cuidado de no tocar el exterior(20,84,92).

- Gorro: Lo utilizará todo el personal que trabaje en el área de flujo laminar. Debe ser desechable, de un material que no desprenda partículas. El gorro debe colocarse antes que la bata(84,91).
- Mascarilla: Se recomienda utilizarla de protección respiratoria (MPR) como complemento de las CSB, pero nunca como sustitución de las mismas. Se recomienda en caso de derrame y siempre que haya que levantar el frontal de la cabina. Se dispondrá de MPR que cumplan con la normativa vigente. Las MPR FFP3 son las que se recomiendan ya que disponen de filtro de protección respiratoria contra aerosoles y partículas con la mayor capacidad de retención. Las mascarillas quirúrgicas no ofrecen protección respiratoria frente a los aerosoles citostáticos(91,92).
- Gafas con protección lateral: Sólo son necesarias para protegerse en el tratamiento de derrames fuera de la CBS, en los casos de limpieza a fondo de la CSB y ante la sospecha de salpicaduras fuera de la CSB. La retirada de la máscara o gafas de seguridad se hará evitando tocar la superficie externa que pudiera estar contaminada, retirándolas por la parte posterior de la cabeza, de atrás a delante(91,92).

- Calzas: Constituyen un requisito de las salas "limpias". Una ventaja adicional es que con su uso se limita la "salida" de posible contaminación hacia zonas exteriores(84,91).

1.4.2.4 Formación del personal

La formación del personal manipulador representa un aspecto clave. Se debe tener en cuenta que, aunque el nivel de exposición a estos fármacos depende del número de preparaciones que se realizan al día, en ocasiones, el nivel de exposición tiene más relación con cómo se realiza el trabajo y con el cumplimiento o no de las medidas de protección.

El personal que realiza la manipulación debe adquirir una serie de conocimientos imprescindibles para la realización segura del trabajo diario, como son: características y naturaleza de los fármacos, riesgos de exposición, medidas protectoras, manejo del utillaje, técnicas de manipulación, metodología de trabajo, actuación en caso de exposición a los fármacos, entre otros.

Es muy importante realizar periódicamente una labor informativa y formativa a todo el personal implicado(90).

1.4.2.5 Otros sistemas de seguridad

Aunque en las últimas décadas se ha aumentado la seguridad en el manejo de estos fármacos para minimizar el nivel de exposición de los manipuladores debido al uso generalizado de CSB y equipos de protección individual, la introducción en el mercado de nuevos sistemas de seguridad derivados de nuevas técnicas y/o tecnologías que afectan tanto a la fase de elaboración como de administración, está cobrando especial importancia.

The International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) distingue tres tipos de sistemas necesarios para proteger al personal que manipula medicamentos potencialmente perjudiciales para la salud debido a su toxicidad inherente en función de las distintas fases del circuito de utilización de fármacos citotóxicos(93).

- Transporte y preparación la medicación. Se recomienda que los viales de fármacos citotóxicos no sean de vidrio y cuenten con recubrimientos de plástico, que se incorporan una vez finalizado el proceso de fabricación, para proteger

durante la manipulación de la contaminación residual que pudiera quedar en la parte externa del vial.

- Elaboración de la medicación. La recomendación más importante para minimizar la exposición laboral a FP durante la elaboración es disponer de una unidad centralizada de preparación con una sala de acondicionamiento semi-limpia, una sala de paso y sala limpia provista de CSB junto con el uso de una vestimenta adecuada del personal (calzas, bata, gorro, mascarilla, guantes y gafas)(84,93).

La utilización de CSB ha demostrado reducir el riesgo de exposición a fármacos citotóxicos de los profesionales sanitarios implicados directamente en su preparación. Sin embargo, la NIOSH contempla la posibilidad y riesgo de formación de vapores de determinados fármacos. Hay que tener en cuenta que los filtros con un diámetro de poro de 0,22 μm y los filtros HEPA no retienen los vapores de fármacos citotóxicos, por lo que la eficacia de las CSB durante el uso de ciertos fármacos que se evaporan fácilmente, tales como la ciclofosfamida, ha sido cuestionada debido a que el tamaño de las moléculas del fármaco en fase de vapor es mucho menor que el tamaño del poro de los filtros HEPA. Así, las partículas gaseosas podrían pasar al aire en la zona de trabajo y hay estudios que han demostrado que existen contaminantes en el aire y en las superficies de trabajo de las áreas de preparación, a pesar de la correcta utilización de las CSB(21,73).

Para evitar la formación de aerosoles durante la manipulación se puede recurrir al uso de la técnica de las presiones negativas con jeringa y aguja. Esta técnica conlleva un riesgo elevado de goteo, fugas en los tapones tras múltiples punciones y generación de aerosoles. Se recomienda el uso de agujas y jeringas luer-lock para evitar desconexiones accidentales y agujas de 18G/1,2 mm para reducir la presión durante la reconstitución de fármacos citotóxicos. Asimismo, el uso de dispositivos de venteo equipados con un filtro hidrófobo de 0,2 μm reduce la presión en el interior de los viales y el uso de SCTM durante la preparación minimiza el riesgo de exposición.

- Dispositivos para proteger al personal que administra la medicación. Pese a que el riesgo de contaminación por fármacos citotóxicos puede ser mayor en la fase de preparación de los mismos, hay que tener en cuenta que durante la administración también existe riesgo de exposición accidental a estos medicamentos al purgar y desconectar las vías de infusión(75).

En este sentido, la utilización de sistemas de contención para administración, evita de forma mecánica, tanto la transferencia de contaminación ambiental dentro del sistema, como la salida del medicamento de alto riesgo o concentraciones de vapor fuera del mismo.

En la actualidad, los dispositivos que son ampliamente utilizados para minimizar la contaminación ambiental tanto en la preparación como en la administración de FP, son los denominados sistemas cerrados.

1.5 SISTEMAS CERRADOS

Para garantizar la reducción en el nivel de exposición de los manipuladores a estos FP hasta el nivel técnicamente más bajo posible es necesario, además del uso de CSB y EPI en la preparación, el empleo de sistemas cerrados tanto en la preparación como en la administración(71).

Estos sistemas desempeñan un papel importante en la protección del personal manipulador frente a los efectos nocivos, no solo de los fármacos citostáticos, sino de todos los fármacos que por su toxicidad representan un peligro para el personal sanitario.

Los sistemas cerrados son dispositivos en los que el FP nunca entra en contacto con el medio externo, ni en la fase de preparación, ni en la fase de administración(90).

De este modo, durante la preparación, permiten tanto la disolución de sustancias liofilizadas sin riesgo de liberación de aerosoles, mediante un mecanismo de igualación de presiones, como la manipulación y trasvase seguros de sustancias líquidas, desde su envase inicial hasta el contenedor final que se empleará en su administración, protegiendo así al personal manipulador en la CSB.

Durante la fase de administración, en el momento de la conexión o desconexión de la bolsa de infusión o jeringa al equipo de administración, existe riesgo de entrar en contacto con los FP diluidos preparados en el SF. Debido a la elevada probabilidad de que se produzcan aerosoles, los sistemas de infusión no deben desconectarse nunca de un envase, y las vías del sistema que contengan un FP únicamente se desconectarán cuando se hayan lavado con un suero limpio.

El uso de SCTM reduce notablemente el riesgo de derrames y exposiciones accidentales por manipulación de los recipientes contenedores y sistemas de infusión.

A su vez, el uso de estos sistemas se encuentra íntimamente relacionado con la práctica de seguridad promovida desde la Unión Europea para evitar pinchazos accidentales por utilización

de dispositivos punzantes, tanto en la preparación como en la administración de los medicamentos(94).

1.5.1 Definición de sistema cerrado

Distintos organismos internacionales de reconocido prestigio se han pronunciado en cuanto a la definición, utilidad y recomendaciones de uso de los sistemas cerrados:

La NIOSH, en la alerta del año 2004, define un sistema cerrado (*closed system*) como un dispositivo que no intercambia aire o contaminantes con el medio ambiente. Asimismo, define un dispositivo cerrado de transferencia de fármacos (*closed-system drug-transfer device*, CSTD) como un sistema que mecánicamente no permite la transferencia de contaminantes ambientales dentro del dispositivo, ni el escape de fármacos de alto riesgo o sus vapores fuera del mismo(11).

La definición NIOSH es la única que contempla la posibilidad de formación de vapores de un determinado fármaco. Hay que tener en cuenta que los filtros con un diámetro de poro de 0,22 µm y los filtros HEPA no retienen los vapores de fármacos citotóxicos.

La definición de un SCTM también puede aplicarse a la administración de tratamientos peligrosos.

La ISOPP recomienda el uso de dispositivos de transferencia de fármacos durante la preparación y dispositivos de contención (antigoteo y herméticos) para la administración de fármacos citotóxicos, y distingue entre un sistema cerrado en el contexto de contaminación microbiológica y un sistema cerrado en el contexto de contaminación química y exposición laboral(93).

En el contexto de contaminación microbiológica se hace referencia a la calidad microbiológica del producto final, no se considera la posibilidad de contaminación ambiental por el producto estéril del vial o de la ampolla.

Los estándares ISOPP para el manejo seguro de citostáticos coinciden en que la definición NIOSH es la más amplia y concreta, ya que en la reconstitución de FP preocupa tanto la contaminación microbiológica como la exposición a fármacos de alto riesgo.

1.5.2 Recomendaciones y marco legal de los sistemas cerrados

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) en su nueva normativa de manipulación de FP (USP 800) obliga a utilizar sistemas cerrados en la administración de FP y lo recomienda en la elaboración, siempre que las formas farmacéuticas lo permitan. No obstante, al no estar

estandarizada la evaluación de los sistemas cerrados en relación a la disminución de la contaminación, la USP no da recomendaciones sobre cual hay que usar. El uso de los sistemas cerrados hay que realizarlo como un control adicional en la CSB(71).

En cuanto a la elaboración de anticuerpos monoclonales que no se consideran peligrosos para el manipulador, no es necesario el uso de sistemas cerrados, a pesar de que podrían disminuir el riesgo de exposición y la contaminación del producto(67).

En España existe legislación y recomendaciones relacionadas con el uso de SCTM y establece las recomendaciones que indicamos a continuación:

Legislación:

- Real Decreto 665/1997, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo(80). Aplica a la gran mayoría de los fármacos citostáticos empleados en el tratamiento del cáncer. Dicho R.D. establece en su artículo 5, apartado 2, que “cuando no sea técnicamente posible sustituir el agente cancerígeno, se garantizará su empleo mediante sistemas cerrados. En el apartado 3 del mismo artículo se establece que cuando técnicamente no sea posible emplear sistemas cerrados, se garantizará que el nivel de exposición sea el más bajo posible”.
- Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 29 de abril de 2004 relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo(82). Dispone en su artículo 5 apartado 2, que “en caso de que no sea técnicamente posible sustituir el agente carcinógeno o mutágeno por una sustancia, preparado o procedimiento que, en las condiciones de uso, no sean peligrosos para la seguridad o la salud, o lo sean en menor grado, el empresario garantizará que la producción y la utilización del agente carcinógeno o mutágeno se lleven a cabo en un sistema cerrado, en la medida en que ello sea técnicamente posible”.
- Directiva 2010/32/UE del Consejo de la Unión Europea, que aplica el acuerdo marco para la “Prevención de las lesiones causadas por instrumentos cortantes y punzantes en el sector hospitalario y sanitario”(94), ha sido transpuesta a la legislación española mediante la Orden ESS/1451/2013 de 29 de julio y que ha entrado en vigor el día 01 de agosto de 2013. El objetivo es promover un entorno de trabajo lo más seguro posible, prevenir las heridas causadas a los trabajadores

con cualquier instrumental médico cortopunzante (incluidos los pinchazos de agujas) y proteger a los trabajadores expuestos.

Recomendaciones:

- NTP 740 (Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario) del INSHT, se recomienda la aplicación de sistemas cerrados de administración con varios puntos de conexión y jeringas luer-lock(84).
- Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos (AMMTAS). Recomiendan la utilización de sistemas cerrados de preparación en CSB con equipos de seguridad(85).
- NTP 1.051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación. En esta NTP se repasan sus características en relación a su eficacia en cuanto a evitar la exposición de los trabajadores. Señalan que el uso de filtros es muy discutida en relación a su capacidad para un filtrado realmente efectivo del aerosol contenido en el aire que es enviado al exterior del sistema(95).
- Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración (INSHT). Recomiendan el uso de SCTM(18).

1.5.3 Tipos de sistemas cerrados disponibles

En nuestro país no existe regulación específica sobre los sistemas cerrados. En España estos equipos son considerados productos sanitarios, regulados por el RD 1591/2009, y clasificados en la clase IIa.

En la FDA hay mayor regulación en relación a los denominados *Medical Devices*, y hay un número limitado de dispositivos de distintos fabricantes clasificados por la FDA como CSTD, u otros sistemas o contenedores cerrados. Dichos SCTM se encuentran recogidos en la [tabla 4](#).

Es importante comprender que no todos los sistemas cerrados son igualmente capaces de proteger a los trabajadores de la exposición a los FP. En Estados Unidos, la FDA tiene establecido el código de producto ONB para los dispositivos CSTD, destinados a su aplicación intravascular y que define como los que en el ámbito sanitario permiten la reconstitución y transferencia de antineoplásicos y MP reduciendo la exposición del personal sanitario. Puede que un equipo sea ONB solamente para alguna de las fases de trabajo o para todas. Este código de producto se aplica tanto a los dispositivos de clase II (Sujetos a control especial) como de Clase III (PMA: Premarket Approval, con autorización previa a su comercialización). Puede que un equipo sea ONB solamente para alguna de las fases de trabajo o para todas(96).

La FDA utiliza estos códigos para ayudar a identificar tecnología con características específicas. La regulación de dichas clasificaciones está recogida en una guía publicada en Abril del 2013 (<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM285325.pdf>).


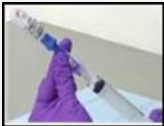


La FDA requiere que los dispositivos cumplan los siguientes criterios: hermético, anti goteo y que prevenga la contaminación microbiológica. Por el momento, no se han establecido test específicos para evaluar dichos criterios, si bien se les puede solicitar datos que avalen que su uso reduce la exposición del personal expuesto a los FP.

A pesar de que todos estos sistemas (PhaSeal™ de Becton Dickinson; SmartSite®/Halo® de Corvida; Medical/Texium® de CareFusion/Becton Dickinson; On-Guard/Tevadaptor® de B. Braun; ChemoCLAVE®/Spiros®/ChemoLock® de ICU Medical; y Equashield/Equashield II® de Equashield LLC) han sido clasificados por la FDA, únicamente 5 de ellos (Tevadaptor®, Phaseal™, Halo®, Chemolock-Genie® y Equashield®) poseen el código ONB que demuestra que dichos sistemas son realmente cerrados. En la actualidad todos ellos los tenemos disponibles en nuestro país excepto el sistema Halo® y Chemolock®.

La USP 800 reconoce la importancia de la realización de estudios de SCTM y no considerarlos simplemente como sistemas intercambiables. En reconocimiento de esas diferencias NIOSH está actualmente desarrollando un protocolo para evaluar los SCTM que todavía no ha completado(97).

Tabla 4. Distintos tipos de sistemas cerrados clasificados por la FDA como cerrados.

SISTEMA CERRADO	COMPAÑÍA	FOTO	PÁGINA WEB	CÓDIGO ONB	DISTRIBUIDOR ESPAÑA
OnGUARD Sistema cerrado Tevadaptor®	Braun		http://www.tevadaptor.com	SI	Braun
Phaseal™	BD		http://www.bd.com/pharmacy/phaseal/	SI	BD Grifols
Conector texium® y válvula y SmartSite® y VialShield®	BD		http://www.carefusion.com/medical-products/infusion/iv-therapy/chemo-safety-system.aspx	NO	BD

SISTEMA CERRADO	COMPAÑÍA	FOTO	PÁGINA WEB	CÓDIGO ONB	DISTRIBUIDOR ESPAÑA
Equashield®	Equashield Medical		http://equashield.com/	SI	Palex
Sistema cerrado Hospira: ChemoCLAVE®	ICU Medical		http://www.icumed.com/products/oncology/hazardous-drug-closed-systems-and-cstds/chemoclave.aspx	NO	Hospira
ChemoLock®	ICU Medical		http://www.icumed.com/products/oncology/hazardous-drug-closed-systems-and-cstds/chemolock.aspx	SI	NO
Halo Closed System®	Corvida Medical		http://corvidamedical.com/	SI	NO

1.5.4 Evaluación de los sistemas cerrados

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los sistemas cerrados en la minimización de la contaminación ambiental(98–104). Sin embargo, mientras existen unos estándares en relación a la protección microbiológica del producto que se está manipulando con los SCTM para asegurar la protección de los pacientes, no disponemos en la actualidad de estándares en la evaluación de la contención de FP para garantizar la seguridad de los trabajadores.

Para poder valorar adecuadamente los sistemas cerrados, sería necesario establecer unos criterios que permitieran determinar que un SCTM es efectivo. A pesar de que sería ideal que pudieran contener de forma absoluta la contaminación, es bastante improbable que esto sea factible, y por tanto se debería aceptar un límite tan bajo como sea razonable alcanzar(105). En el capítulo de manipulación de FP de la USP aparece también de este concepto, contener la contaminación de FP *a limit as low as reasonably achievable (ALARA)*(71).

En ausencia de un estándar se han propuesto una serie de métodos que han permitido valorar la eficacia de varios dispositivos comercializados como SCTM. La mayor parte de los estudios

que intentan demostrar menor contaminación ambiental con SCTM se han realizado mediante estudios de contaminación de superficie con técnicas de muestreo que permiten valorar la contaminación residual de fármacos citostáticos. Otros estudios, han usado marcadores subrogados como la fluoresceína, el tetracloruro de titanio y el tecnecio radioactivo.

En cuanto a los métodos mediante simulación con marcadores subrogados, se han realizado con tetracloruro de titanio, (test de humo) y el primero en utilizarlo fue PhaSeal™. El sistema de Equashield® parece tan efectivo como PhaSeal™ para contener el vapor. El tetracloruro de titanio proporciona una medida visual de contención del vapor que genera. Sin embargo, está cuestionada su utilidad como marcador, ya que el tetracloruro de titanio tiene propiedades distintas a los FP, no es cuantificable, el test es difícil de realizar y tiene propiedades peligrosas(105).

Otro marcador que se ha utilizado es el tecnecio radioactivo, es una sustancia con una semivida muy corta y cuya medida de radioactividad debe realizarse inmediatamente. Por seguridad, se deben manipular en cantidades pequeñas, y este es uno de los motivos por los que se ha criticado este marcador, ya que en la manipulación de FP es muy habitual manipular volúmenes más elevados, y por tanto el riesgo de derrames es mayor(105).

También se ha utilizado otro marcador, la fluoresceína, que permite detección cualitativa visual ya que se vuelve fluorescente con la exposición de luz ultravioleta. A pesar de no considerarse un método sensible, es útil para detectar la formación de gotas y salpicaduras durante la manipulación, y es un método sencillo y barato. Además, la fluoresceína, al contrario que otros marcadores, no causa daños al manipulador(105).

Otro método visual cualitativo, es utilizar un líquido con pH ácido para la manipulación a través de un sistema cerrado, y utilizar un papel tornasol para detectar líquido en las conexiones del sistema cerrado(105).

Recientemente NIOSH tiene propuesto un protocolo para determinar la eficacia de los SCTM para la contención de vapores: *“A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs”*. Dicho protocolo hace referencia solamente a medicamentos en forma vapor o líquida. Emplea alcohol isopropílico de 70% (IPA 70%) como trazador. La prueba se lleva a cabo dentro de un volumen cerrado en desecadores o aisladores. La presencia del alcohol isopropílico en el aire se determina con un monitor de lectura continua y NIOSH considera que el equipo ensayado pasa el test cuando la cantidad detectada de isopropanol es inferior al límite de cuantificación

analítico del monitor (LOQ), definido por el mismo NIOSH como 3,33 veces el límite de detección del instrumento (LOD). En los ensayos que relata NIOSH el LOQ se halla en 1 ppm. Por lo que hace referencia concretamente a los citostáticos, la mayoría de ellos, con excepción de la carmustina, presentan presiones de vapor extraordinariamente bajas, inferiores a 5 mPa(106).

Después de someterlo a consulta pública NIOSH ha elaborado recientemente un protocolo que se encuentra en fase de revisión denominado: *"A Performance Test Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs"*(97). Esto es debido a que el protocolo de NIOSH de 2015 sólo se podría aplicar a los SCTM de tipo de barrera (los que no funcionan con sistemas de filtración). Así, para probar su efectividad, se proponía utilizar IPA 70%. En el año 2016 se propuso desarrollar un protocolo adicional para evaluar los sistemas de filtración, pero en la actualidad NIOSH lo que pretende es desarrollar un protocolo con un marcador que le permita evaluar tanto a los SCTM de filtración como a los de barrera. De esta forma, se está desarrollando esta actualización y se han propuesto sustitutos al IPA 70% cuyas presiones de vapor son más representativas de los FP actualmente conocidos(97).

Más que cumplir una serie de especificaciones técnicas, los distintos dispositivos deben demostrar que son capaces de cumplir su función, preservar la esterilidad del producto, mientras previenen el escape de FP, en la forma en la que exista, al medio ambiente.

Los estudios de contaminación de superficie con fármacos citostáticos para intentar demostrar la eficacia de los distintos sistemas cerrados en la disminución de la contaminación ambiental se han realizado en el ámbito clínico o se han diseñado en laboratorios controlados. Una gran parte de estos estudios se han realizado con Phaseal™, que fue el primer sistema cerrado acreditado por la FDA. Algunos de estos estudios examinan las superficies, tanto en el área de elaboración como en la zona de administración. Estos estudios suelen adolecer de una serie de limitaciones(105):

- No están controladas las fuentes externas de contaminación, como por ejemplo, los residuos de fármacos que hay en el exterior de muchos viales.
- Falta de control en las actividades de limpieza, y cuando se han realizado en relación con el muestreo, o si la limpieza es efectiva en eliminar el fármaco marcador.

- Los estudios clínicos están afectados por los derrames, que pueden no estar relacionados con el sistema cerrado, pero afecta a la contaminación de superficie de forma global.
- Las técnicas de muestreo son en un único momento (técnicas “*snap shot*”), y por tanto no dan información de lo que ocurre en un periodo determinado.
- En muchos estudios falta la variable de la cantidad de fármaco que se ha manipulado previo al muestreo. Generalmente dan el promedio del fármaco marcador en un periodo determinado.
- Hay variaciones en el número de muestras que se toman, tamaño de la superficie que se limpia, cantidad de solvente utilizada, el personal que realiza el muestreo y el periodo de tiempo estudiado.
- La técnica para limpiar la superficie y la fuerza ejercida influye en la cantidad de marcador que se recupera de la superficie.

Muchos de los estudios se realizan con un pequeño número de muestras, y la mayoría no son estadísticamente significativos. De forma global, los estudios que evalúan SCTM no han demostrado una correlación directa entre fármacos manipulados y contaminación de superficie medida(105). Además, hay pocos estudios publicados que comparen distintos sistemas y no hay datos sobre la eficacia de las combinaciones entre sistemas de distintas casas comerciales ni del impacto económico de la adquisición de esta tecnología en una organización sanitaria. En el **anexo I** se detalla el diseño y principales hallazgos de los estudios publicados que comparan diferentes sistemas cerrados.

2 HIPÓTESIS y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro trabajo es que la selección adecuada de un sistema cerrado de transferencia de medicamentos en la preparación y administración de fármacos peligrosos, teniendo en cuenta tanto la minimización de la exposición a dichos fármacos, el riesgo ergonómico de la manipulación de los propios sistemas cerrados, así como aspectos económicos, permitirá incrementar la seguridad ocupacional en los profesionales con el menor impacto económico posible en la organización sanitaria.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo general

Elaborar recomendaciones generales para optimizar el uso de los distintos sistemas cerrados de transferencia de medicamentos en las fases de elaboración y administración de fármacos peligrosos. Establecer un algoritmo que permita seleccionar un sistema cerrado en función del riesgo en la manipulación de dichos fármacos, teniendo en cuenta, además del riesgo de exposición, la seguridad microbiológica del producto, la comodidad, los tiempos que se requieren durante la manipulación y los aspectos económicos.

2.2.2 Objetivos específicos

1. Describir y evaluar las características diferenciales de los distintos tipos de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos comercializados para ser utilizados en las fases de elaboración y administración de fármacos peligrosos.
2. Comparar la contaminación ambiental generada durante la preparación y administración de fármacos peligrosos, con la utilización de diferentes sistemas cerrados y sus combinaciones.
3. Conocer el impacto real en el tiempo global de preparación de fármacos peligrosos que tienen estos sistemas.
4. Seleccionar el sistemas cerrado de transferencia de medicamentos más coste efectivo, (es decir, a igual seguridad para el manipulador, la combinación de componentes más ventajosa desde el punto de vista económico).
5. Estimar el impacto económico derivado de la implantación de esta tecnología.

3 MATERIAL y MÉTODOS

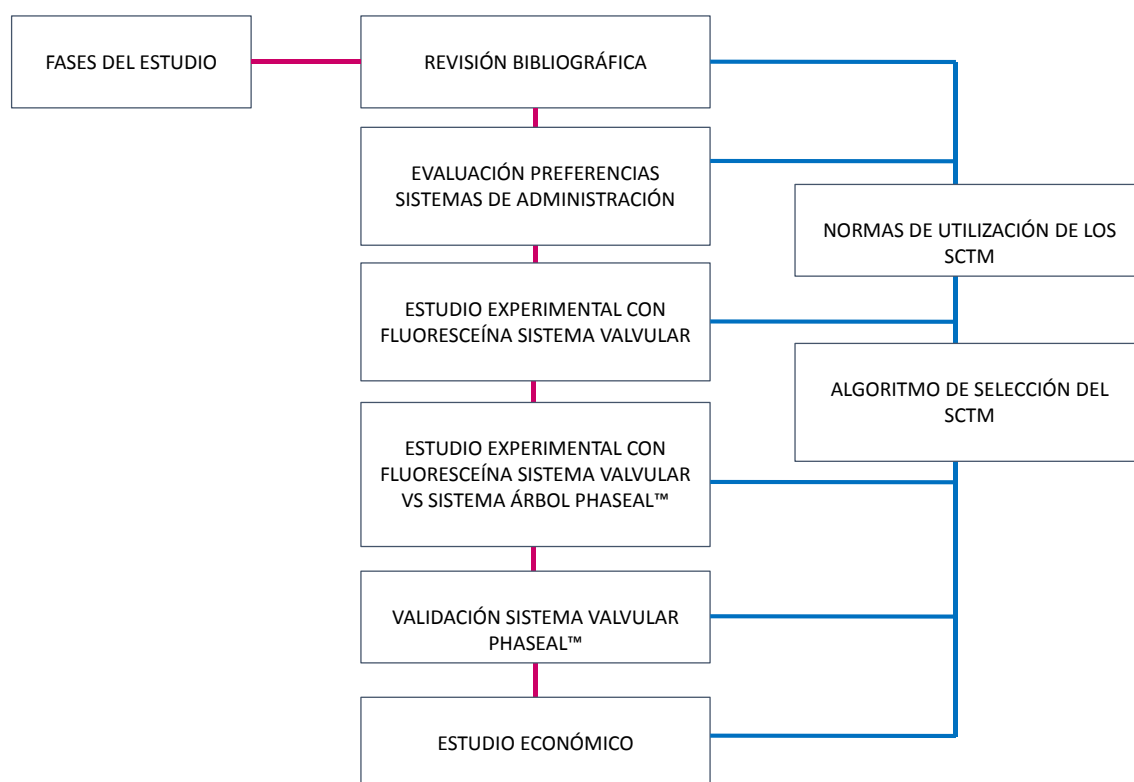
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Tras realizar una revisión bibliográfica de los tipos de administración de FP con los SCTM disponibles en nuestro país, se evaluaron los aspectos relativos a la comodidad y seguridad percibida por el personal implicado en la elaboración y administración de los FP para determinar el sistema de administración que se adaptaba mejor a las necesidades del centro. Posteriormente, se llevaron a cabo tres estudios experimentales para identificar las combinaciones de SCTM con menor contaminación ambiental, mayor comodidad, menor tiempo de elaboración y mayor eficiencia. Finalmente, se realizó estudio económico para seleccionar la opción más coste-efectiva.

Con los resultados de estos estudios se elaboraron unas normas generales de utilización de SCTM y un algoritmo de selección en función de las distintas situaciones posibles en la práctica clínica de nuestro centro.

En la **Figura 2** se muestra el esquema general del estudio.

Figura 2. Esquema general del estudio



3.1.1 Revisión bibliográfica

Estudio descriptivo en el que se detallaron los tipos de administración con los SCTM comercializados en nuestro país hasta la fecha de finalización de este trabajo. El tipo de administración (sistema de tipo árbol o valvular) condicionará el material necesario tanto para la elaboración como para la administración de las mezclas peligrosas. Asimismo, se describieron las características técnicas de los distintos componentes durante las tres fases del proceso: reconstitución/dilución, transferencia y administración.

3.1.2 Evaluación sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer

Estudio piloto prospectivo, descriptivo, comparativo en el que se determinó el sistema que mejor se adaptaba a las necesidades del hospital en función de aspectos relativos a la comodidad percibida por el personal de enfermería y la seguridad de los distintos dispositivos según sus especificaciones técnicas.

3.1.3 Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de SCTM valvulares

Estudio prospectivo, comparativo en el que se determinaron los componentes de SCTM que se deben utilizar en la fase de elaboración de FP de un sistema valvular.

Las modalidades que se comparan se indican en la [tabla 5](#).

Tabla 5. Diferentes modalidades de combinaciones de sistemas cerrados.

20 mezclas	160 preparaciones con conector	80 punzón anclaje	40 conector Clave	Modalidad 1
			40 suero con conexión luer	Modalidad 2
		80 punzón apoyo	40 conector Clave	Modalidad 3
			40 suero con conexión luer	Modalidad 4
	160 preparaciones sin conector	80 punzón anclaje	40 conector Clave	Modalidad 5
			40 suero con conexión luer	Modalidad 6
		80 punzón apoyo	40 conector Clave	Modalidad 7
			40 suero con conexión luer	Modalidad 8

3.1.4 Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal™

Estudio prospectivo, comparativo de elaboración de mezclas con tres tipos de sistemas cerrados para seleccionar el SCTM más seguro.

3.1.5 Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™

Estudio prospectivo de validación de la combinación de un sistema de administración valvular con un sistema con código ONB para la preparación. En la actualidad no hay estudios que avalen que con este tipo de dispositivos la administración valvular ofrezca seguridad en la administración. Los árboles de administración presentan algunos inconvenientes: necesidad de purgar un sistema secundario, riesgos de derrames y mayor generación de residuos.

3.1.6 Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM. Impacto económico

El coste de las distintas modalidades estudiadas se calculó sumando los diferentes componentes del SCTM necesarios para la elaboración y la administración de dichas preparaciones. También

se tuvieron en cuenta los costes de los sueros utilizados en cada modalidad, ya que algunas de ellas necesitan sueros con conexiones luer.

Para la estimación del impacto económico del sistema que se determinó como más seguro, se tuvo en cuenta la actividad del área de elaboración en función del número de mezclas preparadas en el año 2016 en nuestro hospital.

3.2 DURACIÓN

La duración completa del presente trabajo fue de 3 años, desde Octubre de 2014 hasta Septiembre de 2017.

La revisión bibliográfica se realizó inicialmente en Octubre de 2014, y se fue actualizando periódicamente, incorporando los nuevos dispositivos que se iban comercializando en nuestro país, ya que estamos en un momento de importante expansión del mercado de estos dispositivos.

El estudio piloto para evaluar los diferentes sistemas (árbol, valvular y sistema valvular combinado) tuvo una duración de tres meses, (Abril, Mayo y Junio de 2015).

El primer estudio experimental con componentes de ICU Medical y los sueros Fleboflex® con conexión luer tuvo una duración de tres meses (Enero, Febrero y Marzo 2016).

El segundo estudio experimental para evaluar la seguridad del sistema valvular de ICU Medical, el sistema convencional de árbol de BD (sistemas de filtración) y el sistema PhaSeal™ para administrar con árbol tuvo una duración de tres meses (Noviembre, Diciembre 2016 y Enero 2017).

La validación del sistema valvular de PhaSeal™ se realizó en Marzo, Abril y Mayo de 2017.

Tras este período se procedió a realizar el estudio económico de las diferentes modalidades y al cálculo del impacto presupuestario.

3.3 ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

3.3.1 Ámbito del estudio

El estudio se llevó a cabo en la unidad de mezclas intravenosas del SFH del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM).

El HGUGM es uno de los grandes hospitales del Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid, que atiende a una población de 350.000 habitantes. Dispone de más de 1.200 camas (de las cuales 145 son pediátricas), 34 quirófanos para actividad programada y 5 para actividad urgente. El hospital cuenta con un circuito del medicamento automatizado en la prescripción y dispensación.

El SFH forma parte de los servicios centrales del hospital y está integrado jerárquicamente en la Dirección Médica del Hospital. Por la naturaleza mixta de su cometido profesional, centro gestor del gasto y unidad asistencial, debe relacionarse con los Servicios Clínicos del hospital, con los Órganos de Gobierno del mismo y con los pacientes.

El SFH del HGUGM se caracteriza por ser un servicio altamente especializado, de reconocido prestigio nacional e internacional por su capacidad innovadora y con intensa vocación docente e investigadora.

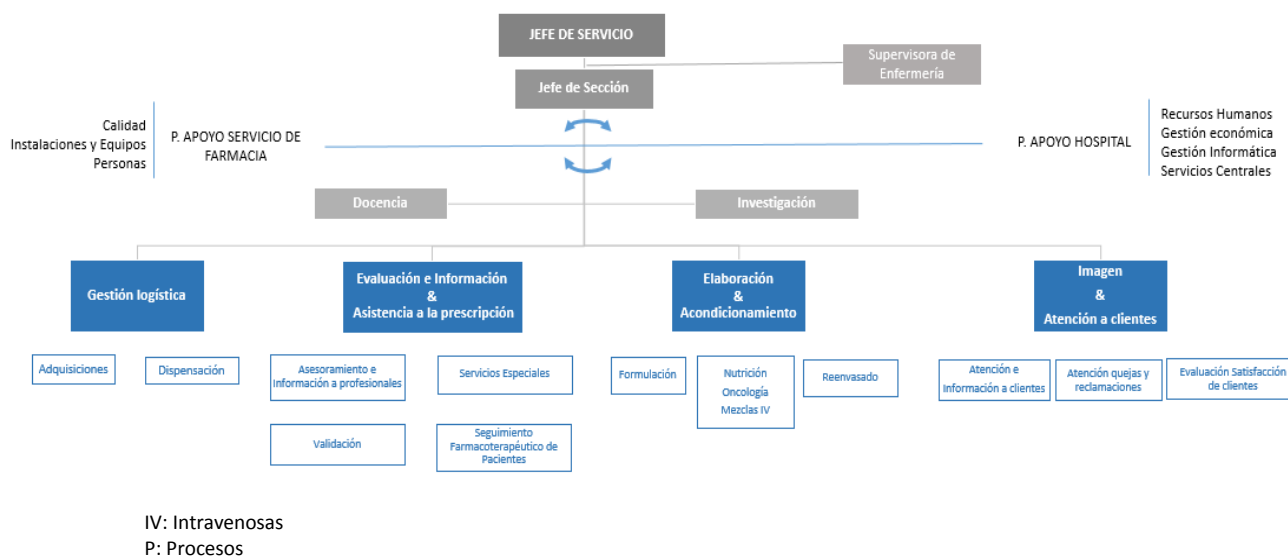
La Misión del SFH del HGUGM es: “Contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de la población del área sanitaria, mediante una prestación farmacéutica efectiva, segura y eficiente, en un marco de asistencia integral y continua”.

Su Visión es “Ser un Servicio de prestigio en el hospital, líder en la Comunidad Autónoma y en España y un referente en el ámbito internacional”.

Y para conseguirlo debe basar su actividad diaria y sus relaciones profesionales en sus Valores:

- Enfocados al Paciente: es nuestra razón de ser.
- Calidad en la Gestión: siempre tratando de encontrar maneras de hacer las cosas mejor.
- Orientación al Resultado: centrados en nuestros objetivos.
- Trabajo en Equipo/Red: las personas y sus relaciones son nuestro activo más importante.
- Pasión por Aprender y Enseñar: nos encanta lo que hacemos, saltamos los obstáculos que se nos presentan.
- Apuesta por el Cambio y la Innovación: somos imaginativos y creemos que quedan muchas cosas por inventar.

El organigrama del SFH del HGUGM se presenta en la **figura 3**.

Figura 3. Organigrama del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El SFH es responsable de la gestión de adquisiciones de medicamentos en el hospital, gestión de consumos y seguimiento presupuestario, así como de la elaboración y dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados, ambulatorios y externos. A su vez, el SFH desarrolla actividades de gestión clínica de la farmacoterapia, que incluye programas de atención farmacéutica y mejora de la eficiencia, estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, y actividades de farmacovigilancia, gestión de riesgos y uso seguro de medicamentos.

En relación al área de elaboración y acondicionamiento se divide en tres actividades: Formulación de preparaciones no estériles, preparaciones estériles (oncológicas, nutrición parenteral y mezclas intravenosas) y reenvasado. Las mezclas de FP comparten el área oncológica y en el de mezclas intravenosas, pero ambas se realizan en las CSB IIB.

El SFH del HGUGM tiene establecido un sistema de gestión de calidad de acuerdo a la norma UNE-ISO 9001:2008, la norma UNE-ISO 14001:2004 y al Modelo de Excelencia Europea EFQM (Sello 400+). De acuerdo a las directrices de estas normas, el SFH ha planificado e implementado un proceso de seguimiento, medición, análisis de resultados y mejora continua para cada uno de los objetivos y factores clave de éxito. Cuenta con un Cuadro de Mando de indicadores, que permiten su medición y evaluación de forma sistemática.

3.3.1.1 El Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en la elaboración de fármacos peligrosos.

Uno de los objetivos para conseguir una farmacoterapia segura y efectiva es dispensar los medicamentos “listos para su uso” y liderar e impulsar el papel del SFH como referente de Seguridad y Vigilancia de Productos Sanitarios.

Nuestro SFH dispone de una unidad centralizada de elaboración de FP, que en el año 2016 realizó un total de 51.922 mezclas. El SFH dispone de una antesala destinada al almacenamiento y acondicionamiento del material, una sala de paso y dos salas consideradas limpias donde se ubican las tres CSB IIB para la elaboración de los FP. La sala limpia cumple la normativa ISO 14644-1:1999.

La demanda tan importante en la elaboración de estos fármacos se debe a que el hospital dispone de un Servicio de Oncología Médica, Servicio de Hematología, Servicio de Oncohematología Pediátrica y Oncología Radioterápica de gran prestigio y que son los principales demandantes de los FP del grupo 1.

Además, el hospital dispone de otros importantes Servicios prescriptores de fármacos parenterales del grupo 2 que requieren centralización en el SFH y que se indican en la [tabla 6](#).

Tabla 6. Fármacos peligrosos elaborados de forma centralizada en el Servicio de Farmacia del HGUGM.

Fármaco peligroso	Nombre comercial	Servicios Prescriptores	Mezclas/año
Azatioprina	Imurel® 50 mg polvo	Pediatría Medicina Digestivo	8
Pentamidina	Pentacarinat® 300 mg polvo	Hematología UTMO OHI	310
Ganciclovir	Cymevene® 500 mg polvo	UTMO Medicina Digestivo Nefrología Microbiología clínica UCI Cardiología Cirugía cardíaca Unidad Coronaria Reumatología Cardiología infantil Neonatología OHI	2.069
Cidofovir	Vistide® 375 mg/5 mL concentrado	Microbiología clínica	10

Fármaco peligroso	Nombre comercial	Servicios Prescriptores	Mezclas/año
Ciclosporina	Sandimum® 250 mg/5 mL concentrado	Hematología UTMO UCI Nefrología Medicina Digestivo OHI	2.640
Tacrolimus	Prograf® 5 mg/mL concentrado	Anestesia y Reanimación UCP Medicina Digestivo Nefrología Cirugía General OHI Cardiología infantil UCI pediátrica	72
Micofenolato de Mofetilo	Cellcept® 500 mg polvo Cellcept® 1g polvo	UTMO Medicina Digestivo Nefrología Cardiología Unidad Coronaria Anestesia Cirugía General y Reanimación UCP UCI UCI pediátrica OHI Nefrología infantil Cardiología infantil Neonatología	3.516
Fenitoína	Fenitoína Accord 50 mg/mL solución inyectable Fenitoína G.E.S 50 mg/mL solución inyectable Fenitoína Rubio 50 mg/mL solución inyectable	Reanimación Medicina interna UCP UCI Urgencias Neurocirugía Unidad de Adolescentes Oncología UTMO Neonatología UCI pediátrica Urgencias infantil OHI	366

UTMO: Unidad de Trasplante de médula ósea

OHI: Oncohematología Infantil

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCP: Unidad de Cuidados Posoperatorios

El cálculo de las mezclas por año de los FP del grupo 2 se ha realizado contabilizando las mezclas realizadas de estos fármacos en nuestro SFH durante el último año. En el caso de ciclosporina, tacrolimus, micofenolato y fenitoína se trata de una estimación a partir de las prescripciones realizadas en el último año, ya que se ha centralizado su preparación en el año 2017.

El personal farmacéutico de la Unidad de Farmacia Oncológica (UFO) es el encargado de supervisar la elaboración de los FP del grupo 1, y la farmacéutica encargada de mezclas intravenosas es la encargada de supervisar las preparaciones parenterales del grupo 2. Para la realización del control de calidad de los FP del grupo 1 tenemos implementado el sistema PHOCUS RX™, y para los del grupo 2 se realiza una revisión de viales vacíos que se han utilizado en la elaboración.

La UFO está formada por 5 farmacéuticos adjuntos, 2 de ellos están ubicados en la zona de elaboración, dos en la zona de pacientes externos y uno en la zona de Hospital de Día de Oncología (HDO). La unidad también cuenta con dos farmacéuticos especialistas becarios que apoyan las actividades de ensayos clínicos oncológicos.

Los farmacéuticos de la UFO de la zona de elaboración son los encargados de la organización y el buen funcionamiento de las CSB en las que se elaboran los fármacos oncológicos. Entre sus funciones están las de supervisar que se cumplen las normas establecidas de trabajo en cabinas y los procedimientos de elaboración y control de calidad de las mezclas.

Anualmente en nuestro SFH se imparte un curso acreditado teórico-práctico de formación a todo el personal implicado en el área de elaboración, adaptado a los diferentes niveles profesionales en el que se actualizan los contenidos de los aspectos relacionados con la elaboración de medicamentos y del trabajo en cabinas.

En la realización de los estudios experimentales participaron dos enfermeras y una farmacéutica que habitualmente trabajan en el área de elaboración de FP. Tanto el personal farmacéutico del área de elaboración como las enfermeras que trabajan en las salas limpias tienen amplia experiencia y cualificación en la preparación de FP.

3.3.1.2 Situación del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en relación a la seguridad en la manipulación de fármacos peligrosos

Desde Junio de 2017, nuestro SFH ha centralizado la elaboración de todas las mezclas de FP parenterales que aparecen en los listados 1 y 2 del INSHT para que en las distintas unidades clínicas se minimice la exposición a dichos fármacos. Los fármacos oncológicos del grupo 1 ya se preparaban de forma centralizada históricamente, así como el ganciclovir, cidofovir, la azatioprina y pentamidina. Recientemente se han añadido otros fármacos del grupo 2 que requieren manipulación y que también aparecen en dichos listados: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y fenitoína.

La pentamidina se elabora de forma centralizada, ya que en la Ficha Técnica en España aparece que debe prepararse en cabina de flujo laminar vertical, el motivo es por su poder irritante y capacidad para producir broncoespasmo, no por cumplir los criterios para considerarse un FP, motivo por el que se excluyó de esta categoría en la revisión de NIOSH 2014(15). A efectos prácticos en nuestro SFH lo consideramos como un FP y sigue el mismo circuito que el resto.

En nuestro SFH está implantado el uso de SCTM tanto para la preparación como en la administración desde el año 2013.

En la figura 4 se muestra el circuito de utilización de FP.

Figura 4. Circuito de utilización de FP en el HGUGM



El FP queda perfectamente identificado desde la prescripción hasta la administración con unos símbolos que se muestran en la figura 5. En el programa de prescripción electrónica (Prescriplant®) se han identificado mediante estos símbolos los diferentes grupos 1, 2 y 3 del

INSHT, así como el almacenamiento en los armarios automatizados de nuestro SFH y los Pyxis™ de las distintas unidades y en el módulo de administración (e-Mar).

Figura 5. Símbolos para identificar el FP del grupo 1, 2 y 3 del INSHT



En Junio de 2017 se creó un grupo de FP en nuestro hospital formado por miembros del SFH, el SPRL y la Dirección del Hospital con el objetivo de diseñar un plan para aumentar la seguridad en la manipulación de FP y difundir en todo el hospital los procedimientos necesarios para minimizar la exposición a estos fármacos. El SFH elaboró unos documentos donde se recogen todos los FP disponibles en el hospital, agrupados por los grupos 1, 2 y 3, y las recomendaciones necesarias en cuanto a preparación y administración de cada uno ellos que se han colgado en la intranet del hospital. También se elaboraron posters informativos para las unidades donde se fueran a administrar estos FP. Durante el mes de Junio de 2017 entre el día 20 y el día 30 se dieron de forma conjunta por un miembro del SFH y de SPRL 23 sesiones al personal auxiliar y de enfermería de todo el hospital, y se incidió en la utilización adecuada de los EPI, y de los SCTM para la administración segura de estos FP. Se consideró la necesidad de dar cobertura en todos los horarios de trabajo, y se estructuró la formación por pabellones.

3.3.2 Población

3.3.2.1 Revisión bibliográfica

- Criterios de inclusión: SCTM comercializados en España desde Octubre de 2014 hasta la actualidad acreditados por la FDA.

Se solicitó a los proveedores la documentación técnica de cada uno de estos componentes de SCTM.

Se revisaron las características de los siguientes SCTM: sistema ChemoCLAVE® de ICU Medical que distribuye Hospira en nuestro país, Equashield® que distribuye Palex, Phaseal™ que distribuyen BD y Grifols, el conector Texium®, la válvula SmartSite® y

VialShield® que distribuyen BD y Tevadaptor® que distribuye Braun, por ser los que disponen de acreditación de sistema cerrado en la FDA, ya que en nuestro país hasta el momento no hay una legislación específica para estos productos.

También se realizó revisión bibliográfica de los sueros con conexiones luer tras su reciente introducción en el mercado, ya que facilitan las conexiones tanto en la preparación como en la administración de FP, si bien dichas conexiones no están acreditadas como cerradas. Se seleccionaron los sueros con conexiones de seguridad tipo luer, Fleboflex® de Grifols y Freeflex® de Fresenius por ser los únicos disponibles en el momento de la realización del presente estudio.

- Criterios de exclusión: Se excluyeron dispositivos comercializados sin ningún tipo de acreditación, y otros SCTM que en la actualidad no se distribuyen en nuestro país.

3.3.2.2 Evaluación sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer

- Criterios inclusión: En base a las especificaciones técnicas descritas en la revisión anterior, se seleccionó a BD (antiguo sistema de CareFusion) para el estudio piloto como proveedor de sistema tipo árbol por reunir las características más adecuadas frente a otros fabricantes, el único proveedor de sistemas de tipo valvular disponible en el momento de la evaluación, ICU Medical, y el suero Fleboflex® para combinar con el valvular de ICU Medical.

La selección del suero Fleboflex® se realizó tras revisión de los sueros de infusión con conexiones luer disponibles en nuestro país, por ser el único que disponían de una válvula mecánica de seguridad (Robersite®)(107), si bien no hay estudios que avalen esta combinación del sistema valvular de ICU Medical con los sueros con conexión luer.

Los sueros luer únicamente se combinaron con el sistema valvular porque en el momento de realizar este estudio no había dispositivos que permitieran la conexión de los sueros luer con los sistemas tipo árbol.

La evaluación del sistema tipo árbol y del sistema valvular de ICU Medical se llevó a cabo con los sueros convencionales Viafló® de Baxter, por ser los que habitualmente se emplean en la elaboración de FP en nuestro hospital.

3.3.2.3 Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de sistemas cerrados valvulares para identificar cuál es el sistema más seguro

- Criterios inclusión: Para la realización del estudio se utilizaron los punzones a vial, conectores a jeringa, punzón a bolsa y alargadera de ICU Medical que distribuye Hospira en nuestro país. También se emplearon los sueros de glucosa al 5% (SG5%) con conexión luer Fleboflex® (Grifols) para combinarlos con la alargadera.

1) Reconstitución

Se seleccionaron los punzones con conector CLAVE® de acceso a vial con filtro de venteo 0,2 µm de ICU Medical, uno universal y otro con anclaje a vial de 20 mm. El conector macho cerrado de jeringa que se utilizó fue Spiros®.

2) Transferencia

El punzón a bolsa fue la válvula de seguridad CLAVE® o la válvula luer Robersite® de Fleboflex® Luer.

Figura 6. Punzón de apoyo y de anclaje, jeringa con conector Spiros®, bolsa con conector luer (Fleboflex®) y bolsa con punzón con conector CLAVE®



3) Administración

Se utilizó la alargadera de ICU Medical que forma parte del sistema ChemoCLAVE®.

3.3.2.4 Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal™

- Criterios inclusión: Se comparó el sistema valvular de ICU Medical empleado en el estudio anterior, un sistema de árbol con dispositivo convencional de filtración y un sistema de árbol con un dispositivo con código ONB (PhaSeal™).

Los dispositivos que se utilizaron se detallan en la **tabla 7**

Tabla 7. Componentes utilizados en la reconstitución, y dilución/transferencia a bolsa de infusión.

	RECONSTITUCIÓN	TRANSFERENCIA A BOLSA
Modalidad A	<ul style="list-style-type: none"> - Punzón universal 20 mm con conector CLAVE® de acceso a vial con filtro de venteo 0,22 µm. - Conector macho cerrado de jeringa Spiros®. 	<ul style="list-style-type: none"> - Perforador para bolsa con filtro de venteo 0,22 µm y conector CLAVE®.
Modalidad B	<ul style="list-style-type: none"> - Punzón 20 mm con anclaje con válvula SmartSite® con filtro de venteo de 0,22 µm. - Conector macho cerrado de jeringa Texium®. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alargadera luer de BD con válvula SmartSite®
Modalidad C	<ul style="list-style-type: none"> - Acceso a vial 20 mm PhaSeal Protector™50. - PhaSeal inyector™. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alargadera luer de BD con válvula SmartSite®. - Conector PhaSeal™ C35 para conectar a válvula SmartSite® de la alargadera.

Para las modalidades B y C se emplearon sueros con conexiones luer (Fleboflex® luer). En la modalidad A se emplearon sueros convencionales (Viafló®), ya que el punzón a bolsa con conector CLAVE® requiere una conexión convencional.

En la **figura 7** se muestran los diferentes componentes que se comparan.

Figura 7. Comparación de sistema ChemoCLAVE®, árbol sistema filtración BD y árbol sistema PhaSeal™



3.3.2.5 Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™.

- Criterios inclusión: Para la validación se emplearon los siguientes dispositivos en la fase de elaboración: acceso a vial 20 mm PhaSeal Protector™50, PhaSeal inyector™, sueros de glucosa 5% con conexión luer Fleboflex®, conector PhaSeal™ C35 para conectar al luer de la bolsa. En la fase de administración se diseñó un sistema de administración con una conexión macho en lugar de trocar a bolsa, a la cual se puede conectar inyector PhaSeal™ (figura 8).

Figura 8. Componentes utilizados en la validación sistema valvular PhaSeal™



3.3.2.6 Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM. Impacto económico

Al finalizar todos los estudios descritos previamente se realizó el estudio económico de cada una de las modalidades descritas durante todo el periodo de este trabajo (sistema valvular de ICU Medical, sistema valvular combinado con sueros luer, árbol BD con sistema de filtración y árbol BD con sistema PhaSeal™).

- 1) El sistema valvular de ICU Medical se calculó con los sueros Viafló® de Baxter, y los dispositivos de filtración de Hospira (punzones y conector), el punzón CH14 a la bolsa, la alargadera y el sistema de infusión.
- 2) El sistema valvular combinado con los sueros luer de Grifols se calculó con los sueros Fleboflex® Luer y los sistemas de filtración de BD (punzones y conector).

- 3) El sistema árbol BD convencional se calculó con los sueros Fleboflex® Luer de Grifols y los dispositivos de filtración de BD (punzones y conector), junto con la alargadera y el árbol integrado con el sistema de infusión.
- 4) El sistema árbol BD combinado con PhaSeal™ se calculó con los sueros Fleboflex® Luer de Grifols y los dispositivos PhaSeal™ (protector e inyector), junto con la alargadera, el conector C35 de PhaSeal™ y el árbol integrado con el sistema de infusión.

No se calculó el coste del sistema valvular PhaSeal™ porque como se explicará posteriormente no se considera adecuado para la administración de FP.

- Criterios inclusión:

El sistema valvular de ICU Medical utilizó para la preparación los punzones y conector de ICU Medical. Para calcular el coste del sistema valvular de ICU Medical se tomaron los costes de los punzones de Hospira que presentan anclaje, a pesar de que no se demostró que ofrecieran ventaja frente a los de apoyo.

Para calcular los costes del sistema valvular combinado con los sueros luer se decidió tomar los costes de los punzones con anclaje y conectores del sistema de filtración de BD

Para calcular el coste del sistema árbol convencional de BD y el árbol BD combinado con PhaSeal™ se decidió tomar el coste de la alargadera luer, en lugar de la alargadera con trocar a bolsa convencional.

En estas dos modalidades con árbol se tomaron el coste del árbol integrado con el sistema de bomba, ya que mejora notablemente la seguridad y la comodidad del proceso y además incorporan sistema de baja absorción y únicamente suponen un pequeño incremento económico respecto a utilizar un árbol no integrado junto con un sistema estándar. Presentan la ventaja de disponer de una válvula unidireccional en venteo de seguridad y una toma en Y de seguridad en la parte distal que permite administrar medicación en bolo, también permitiría sacar aire o prescindir de llave de tres pasos distal en la vía del paciente.

Para combinar con la alargadera de Hospira se tomaron los sistemas de bomba de doble canal de BD, que son los que fundamentalmente se utilizan en las áreas oncohematológicas de nuestro hospital. Los cálculos se han hecho con los sistemas estándar, que son los que mayoritariamente se utilizan, aunque hay que tener en cuenta que en determinados fármacos se utilizan sistemas ámbar, o de baja absorción y que en el caso de que necesiten filtración durante la administración

se debe utilizar un punzón a bolsa con una alargadera con filtro incorporado. Estas particularidades pueden incrementar el coste, exactamente igual que en el caso de la administración con árbol.

En la modalidad de árbol combinado con PhaSeal™, se ha añadido a la alargadera de BD el conector luer de PhaSeal™ que se une a la válvula SmartSite®, que permite realizar la transferencia del fármaco. Para la preparación se seleccionó PhaSeal Protector™14 y PhaSeal Protector™21 que son los que habitualmente se utilizan para viales de 13 y 20 mm.

- Criterios exclusión:

No se ha tenido en cuenta el coste que supondrían poner a los sueros de hidratación y premedicaciones el punzón CH14, ya que hay en el mercado sueros luer, y hemos considerado que no sería necesario. Hay que tener en cuenta que si se contabilizaran estos punzones en todos los sueros nos saldría un coste mucho mayor.

Aunque durante la realización de este trabajo y posteriormente al primer estudio de evaluación de las diferentes modalidades BD comercializó un sistema valvular muy similar al sistema de ICU Medical, que se describe en la [tabla 15](#) se decidió realizar el estudio económico con el sistema valvular de ICU Medical, ya que este sistema no dispone de ningún tipo de acreditación por la FDA. Asimismo Palex dispone del sistema Equashield® para administración valvular, pero tampoco se ha considerado porque no dispone de estudios que avalen que dicha administración es realmente cerrada.

3.4 VARIABLES Y SU MEDIDA

3.4.1 Revisión bibliográfica

Para cada uno de los dispositivos implicados en las fases de preparación y administración de FP se describen las principales variables independientes cualitativas: (acceso a vial, conector jeringa, sistema de transferencia (punzón a bolsa o alargadera), adaptadores para administración) en la [tabla 15](#). También se elaboró una tabla con los sueros luer ([tabla 16](#)).

3.4.2 Evaluación de sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer.

En la **tabla 8** se muestran los criterios de esta evaluación (las variables dependientes de comodidad y seguridad de los SCTM).

Tabla 8. Criterios relativos a comodidad y seguridad de los sistemas cerrados

	COMODIDAD	SEGURIDAD
Preparación	<ul style="list-style-type: none"> -Manipulación de los punzones para cargar medicación de los viales. - Manejo de la alargadera o el punzón a la bolsa: <ul style="list-style-type: none"> • Introducción en la bolsa de infusión Viafló. • Adición de la medicación, a través de la alargadera o el punzón. -Uso de sueros con conexión luer. 	<ul style="list-style-type: none"> -Riesgo de contaminación ambiental durante la preparación (aerosoles y goteo).
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> -Facilidad de transporte (menor tamaño). 	<ul style="list-style-type: none"> -Riesgo de derrames y exposiciones accidentales en el transporte.
Administración	<ul style="list-style-type: none"> -Comodidad en la administración. 	<ul style="list-style-type: none"> -Riesgo de contaminación microbiológica de los dispositivos. -Riesgo de contaminación ambiental durante la administración.

Los criterios de valoración que se establecieron para realizar la evaluación fueron los relativos a la comodidad percibida por el personal de enfermería y la seguridad de los distintos dispositivos según sus especificaciones técnicas, en las fases de preparación, transporte y administración. Dicha valoración se clasificó como muy buena (++++), buena (+++), regular (++) o mala (+). Para recoger estos ítems, tras el periodo de tres meses se rellenó una encuesta para evaluar estos parámetros. El personal de enfermería (cuatro enfermeras del área de elaboración de Farmacia y cuatro enfermeras del área de administración del HDO) rellenó los que corresponden a la comodidad, y el personal farmacéutico del área de elaboración de UFO (2 farmacéuticos) rellenaron los aspectos de seguridad en base a la revisión bibliográfica, sin tener en cuenta otros criterios.

Se calculó la media de los resultados de las encuestas para cada ítem.

Se analizaron las preferencias del personal elaborador y las características diferenciales entre un sistema tipo árbol y un sistema valvular. También se evaluó la combinación del sistema valvular con los sueros con conexión luer, si bien no hay estudios que avalen esta combinación.

Durante cada mes que duró el estudio se elaboraron 10 tratamientos diarios del Hospital de Día de Oncología (HDO) para evaluar la comodidad percibida por el personal de enfermería y la seguridad del sistema tipo árbol seleccionado, el valvular de ICU Medical (ChemoCLAVE®) y la combinación del valvular con los sueros con conexiones luer, en el primer, segundo y tercer mes, respectivamente.

Finalizado el período de evaluación se analizaron los criterios de valoración y se seleccionó el sistema más adecuado a las características del centro.

3.4.3 Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de sistemas cerrados valvulares para identificar cuál es el sistema más seguro

Se analizaron diferentes combinaciones con el objetivo de comparar:

- 1) Seguridad durante la elaboración del uso de jeringa sin conector vs jeringa con conector.
- 2) Seguridad durante la elaboración en la utilización de punzón a vial de apoyo vs punzón de anclaje.
- 3) Seguridad durante la elaboración y administración del sistema valvular ChemoCLAVE® vs sistema valvular en combinación con los sueros Fleboflex® con conexión luer.

- Variables **independiente cualitativas**:

- ✓ Presencia de conector: sí o no.
- ✓ Tipo de punzón: anclaje o apoyo.
- ✓ Tipo de conexión a la bolsa: válvula CLAVE® o suero luer.

- Variables **dependientes cualitativas**:

- 1) Variable dependiente cualitativa principal fue la detección cualitativa de contaminación ambiental debida a salpicaduras mediante luz UV y fluoresceína cuando se compararon los grupos que utilizaron conector vs los que no utilizaron conector durante la preparación.
- ✓ Contaminación por salpicadura: sí o no.

Es la contaminación causada por salpicadura que se detecta en cualquier otro punto distinto a los puntos críticos: vial, guantes del manipulador, superficie de trabajo, etc. Se considera una contaminación más extensa y variable y por tanto, de más difícil control(108).

2) Variable dependiente **cualitativa secundaria**:

- ✓ Contaminación en puntos críticos: si o no.

Contaminación de los puntos críticos de conexión (septum válvula del punzón del vial, cono jeringa con o sin conector y válvula del punzón a bolsa de infusión o válvula de bolsa de infusión con conexión luer). Se considera una contaminación local de menor riesgo (108). Se consideró que había contaminación en los puntos críticos si cualquiera de los 3 puntos críticos la presentaba visualmente. Tras simulación de la administración se estudió también la contaminación de los puntos críticos.

- Variable **dependiente cuantitativa secundaria**:

- ✓ Diámetro de las salpicaduras (cm) en la preparación.

Complementariamente, se realizó la medición cuantitativa del diámetro mayor del tamaño de las gotas de las salpicaduras que se originaron durante la manipulación.

- ✓ Media del diámetro de la contaminación de los puntos críticos (cm) en la preparación y la administración.

Durante la preparación se realizó un análisis más profundo cuantitativo de los puntos críticos en el que se colocaron los 3 puntos sobre papel de filtro y se midió su diámetro mayor en cm.

Para detectar si tras la simulación de la administración la desconexión era de seguridad, se desconectó la válvula de la alargadera y se realizó de nuevo la detección cualitativa de la fluoresceína en celulosa.

- ✓ Tiempo de elaboración (segundos).

Otra variable secundaria fue la media de tiempo necesario para la elaboración de cada modalidad. El tiempo fue medido por el farmacéutico observador en cada una de las 320 preparaciones.

- ✓ Coste en función de los componentes utilizados en cada una de ellas (€).

El coste de cada modalidad se calculó sumando los diferentes costes de los componentes del sistema cerrado. Se ha considerado que para cada mezcla se emplean dos punzones. Para las modalidades que utilizan la bolsa luer Fleboflex® se tuvo en cuenta el coste adicional que supone la adquisición de esta bolsa frente a los sueros Viafló® de Baxter® que eran los que se utilizaron con el punzón CLAVE®. Para los sueros se utilizó el PVL + IVA, y para los distintos componentes se utilizó un precio medio de venta en nuestro país proporcionado por Hospira.

Para realizar el estudio, se seleccionó la fluoresceína como marcador para medir contaminación durante el proceso de manipulación y administración. La fluoresceína permite detección visual ya que se vuelve fluorescente con la exposición de luz ultravioleta (UV) (figura 9)

Figura 9. Detección de fluorescencia con luz UV

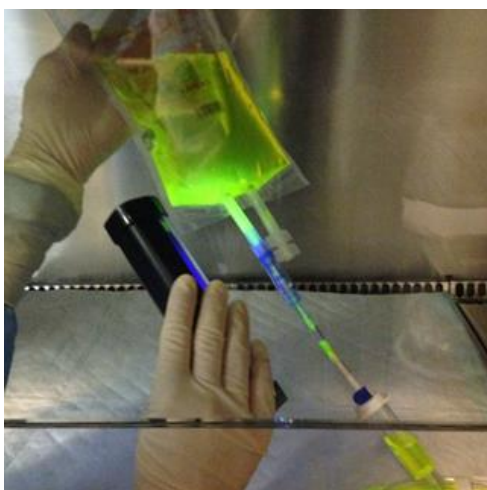


Las mezclas se elaboraron mediante una simulación de la preparación de citostáticos, a partir de viales de fluoresceína. Se elaboraron un total de 320 mezclas mediante una simulación de la preparación de citostáticos, a partir de viales de fluoresceína. Cada enfermera elaboró 160 mezclas, el 50% de cada una de las ramas comparativas. Las 40 preparaciones de cada modalidad se elaboraron de manera consecutiva. La comparativa final es de 8 combinaciones diferentes de sistemas cerrados que compararán la contaminación ambiental en la zona de trabajo y en los puntos críticos de conexión. Las modalidades comparadas se han mostrado anteriormente en la tabla 5.

Para poder realizar el estudio previamente se obtuvieron 320 viales con 25 mg de fluoresceína (figura 10). Se pesaron 25 mg de fluoresceína polvo y se introdujeron en viales de cristal topacio de 50 mL. Se colocó un tapón, se selló y etiquetó. Para asegurarnos de que no tenían contaminación externa de fluoresceína se realizó comprobación con luz UV antes de que se introdujera en el interior de la CSB.

Figura 10. Viales de fluoresceína polvo

En la CSB se elaboraron las mezclas de fluoresceína después de limpiar la cabina con un jabón alcalino para efectuar una limpieza de arrastre y desinfectar con alcohol. Posteriormente se colocó un paño estéril, absorbente en su cara superior e impermeable en su cara inferior. Cada enfermera elaboró 160 preparaciones de fluoresceína y realizaron las siguientes operaciones: colocación del punzón en el vial de fluoresceína, reconstitución de los viales con 50 mL de suero fisiológico (SF) (concentración 0,05%)(109), extracción de 40 mL de la solución en una jeringa de 60 mL, transferencia a bolsa de infusión de 250 mL de SG5% y administración a través de la válvula de seguridad de bolsa o del punzón a bolsa. Finalmente se simuló administración conectando la bolsa con válvula CLAVE® o luer a la alargadera que se conectó previamente al sistema de bomba (figura 11).

Figura 11. Simulación administración

La detección de fluorescencia se realizó mediante exposición a una lámpara de luz UV. Se utilizó una lámpara de 365 nm (Cole-Parmer).

Después de cada preparación se apagó la luz de la CSB y con la lámpara UV se detectaron las salpicaduras a través de toda la superficie de trabajo, guantes y equipamiento del manipulador.

En la elaboración de las mezclas participaron dos enfermeras de experiencia comparable en el área de elaboración de citostáticos que han sido instruidas en el manejo de los sistemas cerrados que se seleccionaron para el estudio.

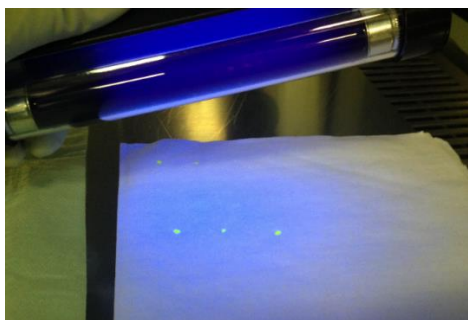
Un farmacéutico fue el encargado de supervisar la elaboración de las preparaciones y la medición de la fluorescencia generada en cada preparación. Para disminuir la variabilidad en la interpretación de los resultados, fue siempre el mismo evaluador y se obtuvieron fotografías para mayor control del proceso.

3.4.4 Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal™

- Variables **independientes**: tipo de sistema de administración: valvular, árbol BD o árbol PhaSeal™.
- Variables **dependientes**:
 - ✓ **Cualitativa**: Contaminación por salpicaduras y la contaminación de los puntos críticos.
 - ✓ **Cuantitativa**: Diámetros contaminación por salpicaduras y puntos críticos en la preparación (cm) y tiempo de elaboración de las tres modalidades (segundos).

El objetivo principal de este estudio fue comparar cualitativamente la contaminación ambiental generada durante la preparación de citostáticos mediante simulación con fluoresceína de las tres modalidades. Se consideraron los mismos tipos de contaminación que en el estudio anterior, contaminación por salpicaduras y la contaminación de los puntos críticos. Los puntos críticos son: septum, válvula del punzón del vial, conector y válvula del punzón a bolsa de infusión (sistema valvular) o válvula por donde se realiza la transferencia del fármaco de la alargadera (administración con árbol).

Cualitativamente se consideró que había contaminación en los puntos críticos si cualquiera de los 3 puntos críticos la presentaba visualmente. Además, de forma secundaria, se realizó un análisis más profundo cuantitativo en el que se colocaron los puntos críticos sobre papel de filtro y se midió su diámetro mayor. Al conector PhaSeal™, se le introdujo una torunda de algodón para verificar la contaminación. En la [figura 12](#) se muestra la detección de la contaminación de los puntos críticos.

Figura 12. Detección de contaminación de puntos críticos

Como objetivos secundarios se cuantificó el grado de contaminación y el tiempo que se requiere para la preparación de cada modalidad.

Al igual que en los estudios anteriores se seleccionó la fluoresceína como marcador para medir contaminación durante todo el proceso, se elaboraron igualmente viales de fluoresceína y se utilizó una lámpara UV para la detección de fluorescencia. También se obtuvieron fotografías durante todo el proceso.

En la CSB se elaboraron las mezclas de fluoresceína después de limpiar la cabina con un jabón alcalino para efectuar una limpieza de arrastre y desinfectar con alcohol. Posteriormente se colocó un paño estéril, absorbente en su cara superior e impermeable en su cara inferior. Cada enfermera elaboró 10 preparaciones de fluoresceína de cada una de las tres modalidades y realizaron las siguientes operaciones: colocación del punzón en el vial de fluoresceína, reconstitución de los viales con 50 mL de SF (concentración 0,05%), extracción de 40 mL de la solución en una jeringa de 60 mL con el conector correspondiente, transferencia a bolsa de infusión de 250 mL de SG5% a través de la válvula CLAVE® del punzón a bolsa (Modalidad A), válvula SmartSite® de la alargadera (Modalidad B) o del conector PhaSeal™ (Modalidad C)(109).

La detección de fluoresceína se realizó exactamente igual que en el estudio anterior. Participaron las mismas enfermeras expertas en elaboración de citostáticos, y la supervisión lo realizó el farmacéutico del área de oncología. Se les adiestró en el uso de las tres modalidades antes de proceder al estudio.

Todas las manipulaciones se realizaron en la CSB, simulando las condiciones de trabajo reales. Se elaboraron un total de 60 mezclas mediante una simulación de la preparación de las mezclas a partir de viales de fluoresceína.

3.4.5 Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™

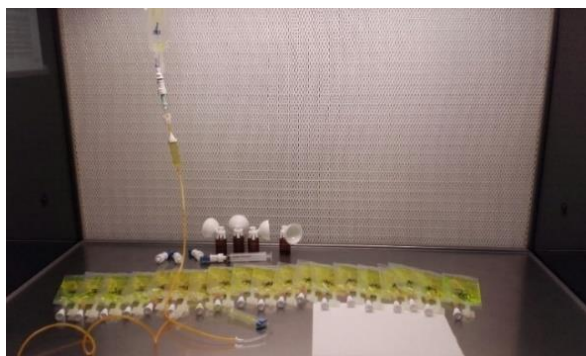
- Variables **independientes**: tipo de sistema de administración, valvular con PhaSeal™.
- Variable **dependiente cualitativa**: contaminación de puntos críticos del inyector y el conector PhaSeal™.

El método elegido fue similar a los estudios anteriores, se realizaron mezclas de fluoresceína a partir de los viales con 25 g de fluoresceína polvo y se elaboraron bolsas de fluoresceína al 0,05% de 50, 100, 250 y 500 mL de suero glucosado 5%. Posteriormente se simularon las administraciones de las bolsas de manera sucesiva, conectando y desconectando el inyector PhaSeal™ del conector de la bolsa de infusión. La simulación se realizó administrando bolsas del mismo volumen a caída libre hasta detectar contaminación de los puntos críticos (figura 7). Con la lámpara UV y la luz de la CSB apagada se detectaba la fluorescencia tras cada desconexión de la bolsa en los puntos críticos del inyector, colocándolo sobre papel de filtro, y del conector PhaSeal™ de la bolsa introduciendo una torunda de algodón en el conector.

Cuando aparecía contaminación en el punto crítico del inyector o el conector se registraba el número de bolsa en el que se había producido y se finalizaba la administración. Si no aparecía contaminación en todo el proceso se administraban como máximo 10 bolsas. Se decidió que más de 10 conexiones no se debería de utilizar ya que el número máximo que tiene acreditado el fabricante en la preparación. Además, en la preparación los volúmenes que se manejan son muy inferiores a los de la administración y es muy probable que el volumen sea un factor importante además del número de conexiones.

Esta simulación de las administraciones de distintas bolsas hasta detectar contaminación se repitió 20 veces para cada uno de los volúmenes de 50, 100, 250 y 500 mL con la finalidad de realizar un análisis de supervivencia de cada uno de ellos.

En la figura 13 se muestra la simulación de la administración con el sistema valvular de PhaSeal™.

Figura 13. Simulación de administración de bolsas de fluoresceína hasta detección de la contaminación

3.4.6 Estudio económico de las diferentes combinaciones de SCTM. Impacto económico

Para calcular el coste de la implantación de cada uno de los sistemas cerrados que se han estudiado se tuvo en cuenta el coste de los sueros de cada uno de ellos y el coste de los distintos dispositivos cerrados en la preparación y en la administración. Para los sueros se utilizó el PVL y para los distintos componentes se utilizó un precio medio de venta en nuestro país proporcionado por el proveedor. No se contabilizó el IVA del 21% de los dispositivos de SCTM, ni el 4% de IVA de los sueros.

En la [tabla 9](#) se recogen los costes medios de venta en nuestro país de los distintos dispositivos utilizados en los estudios durante la preparación, en la [tabla 10](#) en la administración y en la [tabla 11](#) el PVL de los sueros que se han utilizado.

Tabla 9. Costes medios dispositivos cerrados en la preparación de fármacos peligrosos

	Dispositivo	Distribuidor	Coste medio (€)
Punzón 20 mm filtración	Punzón a vial 20 mm	Hospira	3,50
Punzón 13 mm filtración	Punzón a vial 13 mm	Hospira	3,30
Punzón 20 mm filtración	Punzón a vial 20 mm	BD	1,17
Punzón 13 mm filtración	Punzón a vial 13 mm	BD	1,05
PhaSeal Protector™14	Punzón a vial 13 mm	BD	3,85
PhaSeal Protector™21	Punzón a vial 20 mm	BD	3,60
PhaSeal Protector™50	Punzón a vial 20 mm	BD	3,75
Spiros®	Conector	Hospira	2,70
Texium®	Conector	BD	0,63

	Dispositivo	Distribuidor	Coste medio (€)
Conector PhaSeal™	Dispositivo que permite transferencia fármaco a bolsa si se usa el protector PhaSeal™	BD	1,15
Inyector PhaSeal™	Conector	BD	3,75
Alargadera luer árbol BD	Alargadera árbol	BD	1,65
Punzón a bolsa	Punzón sistema valvular	Hospira	4,00

Tabla 10. Costes medios dispositivos cerrados en la administración de fármacos peligrosos

	Dispositivo	Distribuidor	Coste medio (€)
Equipo de infusión con árbol incorporado	Sistema para administrar con árbol	BD	8,42 (2 tomas) 8,94 (4 tomas)
Alargadera	Dispositivo para administración valvular	Hospira	6,50
Sistema infusión estándar BD	Sistema para conectar alargadera para administración valvular	BD	5,25 (estándar) 8,13 (baja absorción)

Tabla 11. Coste sueros glucosados y fisiológicos

	Suero y volumen	PVL Envase (€)	PVL Unitario (€)
FLEBOFLEX® LUER (Grifols)	Glucosa 5% 50 mL caja 75 Unidades	135,71	1,80
	Glucosa 5% 100 mL caja 35 Unidades	69,20	1,97
	Glucosa 5% 250 mL caja 25 Unidades	57,78	2,31
	Glucosa 5% 500 mL caja 15 Unidades	36,25	2,42
	Cloruro sódico 0,9% 50 mL 75 Unidades	135,26	1,80
	Cloruro sódico 0,9% 100 mL 35 Unidades	68,74	1,96
	Cloruro sódico 0,9% 250 mL 25 Unidades	57,04	2,28
	Cloruro sódico 0,9% 500 mL 15 Unidades	35,38	2,35
VIAFLÓ®	Glucosa 5% 50 mL caja 50 Unidades	43,16	0,86

	Suero y volumen	PVL Envase (€)	PVL Unitario (€)
(Baxter)	Glucosa 5% 100 mL caja 50 Unidades	43,99	0,88
	Glucosa 5% 250 mL caja 30 Unidades	32,36	1,07
	Glucosa 5% 500 mL caja 20 Unidades	22,7	1,14
	Cloruro sódico 0,9% 50 mL caja 50 Unidades	42,84	0,86
	Cloruro sódico 0,9% 100 mL caja 50 Unidades	43,99	0,88
	Cloruro sódico 0,9% 250 mL caja 30 Unidades	32,1	1,07
	Cloruro sódico 0,9% 500 mL caja 20 Unidades	22,4	1,12

El número medio de bolsas de tratamiento por sesión de administración se obtuvo de nuestros datos de actividad de la memoria de mezclas de FP del año 2016. En la **tabla 12** se presentan los datos de nuestro SFH de elaboración de FP.

Tabla 12. Memoria actividad área elaboración fármacos peligrosos

MEMORIA 2016	TOTAL
URV'S dispensacion ensayo clínico citostáticos (5,99)	36.305,39
Total ensayos clínicos citostáticos	6.061,00
Ensayos clínicos orales-citostáticos	620,00
Ensayos clínicos parenterales-citostáticos	5.441,00
Dispensaciones orales-citos	10.651,00
URV'S dispensaciones orales (5,08)	54.107,08
Procedimientos normalizados de citostáticos nuevos elaborados.	176,00
URV'S procedimiento normalizado (16,02)	2.819,52
Dispensaciones parenterales-citostáticos:	51.922,00
URV'S citostáticos parenterales (79,15)	4.109.626,30

De esta tabla se tomó el número de dispensaciones orales y parenterales y se relacionó con el número de sesiones del año 2016 que nos proporciona el programa Farhos®, Visual Limes, España, de prescripción y elaboración de FP, que es de 28.971.

El número total de preparaciones en el año 2016 fue de 62.573, lo cual nos da una media de preparaciones por sesión de 2,16.

Por tanto, para calcular el coste de cada una de las cuatro modalidades se estimó que el número medio de bolsas para un tratamiento es de dos, y que el número de punzones medio utilizado por bolsa es de dos (uno grande y otro pequeño). Esto último se calculó con los datos medios de consumos de punzones. Se consideró que el conector (Spiros®, Texium®) o el inyector PhaSeal™, se pueden reutilizar para 10 transferencias de la misma medicación, por tanto su coste por cada bolsa se ponderó teniendo en cuenta que se utilizará con dos punzones por bolsa (4 transferencias).

Para todas las modalidades se tomaron los costes de los SF de 250 mL, por ser los que con mayor frecuencia se utilizan en la elaboración de FP. Excepto la primera modalidad valvular de ICU Medical que emplea sueros convencionales Viafló®, las otras tres se calcularon con los sueros Fleboflex® Luer.

Se calculó el impacto presupuestario que supone implantar la modalidad del sistema árbol con PhaSeal™ teniendo en cuenta el número de sesiones de administración de FP en nuestro hospital. Los cálculos se realizaron con el coste incremental frente al SCTM que tenemos implantado en nuestro hospital tanto en la preparación como en la elaboración.

3.4.7 Otras variables que se han tenido en cuenta para diseñar un algoritmo de selección de SCTM.

Para seleccionar los SCTM que se van a utilizar en la preparación y administración de FP se tuvieron en cuenta además de las variables de los estudios realizados, una serie de factores de riesgo de exposición que se extrajeron de la bibliografía revisada:

- 1) El riesgo intrínseco del medicamento, se consideraron una serie de FP que suponen un mayor riesgo en la preparación y administración. Los vamos a denominar fármacos de alto riesgo (FAR):
 - ✓ FP que están incluidos en el grupo 1 del listado IARC, es decir los que se clasifican como carcinogénicos en humanos porque se dispone de suficiente evidencia(25).
 - ✓ FP con riesgo de vaporización a temperatura ambiente(110).

- ✓ FP que están formulados con alcohol, los fármacos con solventes alcohólicos presentan riesgo de atravesar los filtros de venteo ya que dichos filtros son hidrofóbicos, pero cuando se saturan, los solventes alcohólicos teóricamente podrían atravesarlos y producir goteos a través de la válvula(111).
- 2) La unidad clínica en la que se va a administrar la mezcla. Las unidades oncohematológicas tienen un mayor riesgo de exposición porque la frecuencia de exposición a FP es más alta que en otras unidades en las que la mayor parte de fármacos que administran no presentan ningún riesgo de exposición.
- 3) El número de FP que hay que administrar en un esquema determinado, a mayor número de fármacos aumenta el riesgo de exposición, sobretodo en la administración valvular.

En la **tabla 13** se detallan los tres grupos de FP de mayor riesgo.

Tabla 13. Fármacos peligrosos que suponen un mayor riesgo cuando se manipulan.

FP grupo 1 IARC	FP riesgo vaporización	FP solventes alcohólicos
Azatioprina	Carmustina	Cabazitaxel
Busulfán	Ciclofosfamida	Carmustina
Ciclofosfamida	Mecloretamina	Ciclosporina
Ciclosporina		Docetaxel
Etopósido		Eribulina
Melfalán		Etopósido
Tiotepa		Gemcitabina
Trióxido de arsénico		Paclitaxel
		Temsirolimus

Se revisó la monografía 100 A de IARC sobre carcinogenicidad de fármacos(25) y el listado NIOSH 2016(17) para seleccionar los FP parenterales del grupo 1 IARC.

Los fármacos que están en estado de vapor a temperatura ambiente se seleccionaron de la publicación de Coonor sobre la vaporización de agentes citostáticos(110).

Se revisaron las fichas técnicas de los FP utilizados en nuestro país, tanto los comercializados como los que habitualmente se importan a través de Medicamentos Especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y se elaboró una tabla de las formulaciones comercializadas que contienen alcohol. Otras presentaciones de estos fármacos que en su formulación no presentan alcohol no presentan este riesgo.

Tabla 14. Presentaciones comerciales de fármacos peligrosos que tienen alcohol como excipiente

FP solventes alcohólicos	Presentación comercial
Cabazitaxel	Jevtana 60 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión
Carmustina	Carmubris 100 mg miligramo polvo y disolvente para solución inyectable
Ciclosporina	Sandimmun250 mg/5 mL concentrado para solución para perfusión
	Sandimmun 50 mg/1 mL concentrado para solución para perfusión
Docetaxel	Docetaxel Accord 160 mg/8 mL concentrado para solución para perfusión
	Docetaxel Accord 80 mg/4 mL concentrado para solución para perfusión
	Docetaxel Accord 20 mg/1 mL concentrado para solución para perfusión
	Docetaxel Aurovitas 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión vial 7 mL
	Docetaxel Aurovitas 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión vial 4 mL
	Docetaxel Aurovitas 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión vial 1 mL
	Docetaxel Hospira 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16 mL
	Docetaxel Hospira 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 8 mL
	Docetaxel Hospira 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 2 mL
	Docetaxel Labosuan 20 mg/mL concentrado para solución y perfusión, 1 vial de 1 mL
	Taxotere 160 mg/8 mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 8 mL
	Taxotere 80 mg/4 mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 8 mL
	Taxotere 20 mg/1 mL concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 8 mL
Eribulina	Halaven 0,44 mg/mL solución inyectable, 1 vial de 2 mL
Etopósido	Etopósido Accord 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
	Etopósido Sándoz 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
	Etopósido Teva 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
	Etopósido Tevagen 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Gemcitabina	Gemcitabina Accord 2000 mg concentrado para solución para perfusión , 1 vial de 20 mL
	Gemcitabina Accord 1500 mg concentrado para solución para perfusión , 1 vial de 15 mL
	Gemcitabina Accord 1000 mg concentrado para solución para perfusión , 1 vial de 10 mL
	Gemcitabina Accord 200 mg concentrado para solución para perfusión , 1 vial de 2 mL
	Gemcitabina Aurovitas 1000 mg concentrado para solución para perfusión , 1 vial de 25 mL
	Gemcitabina Aurovitas 2000 mg concentrado para solución para perfusión , 1 vial de 50 mL
Melfalán	Alkerán 50 mg/10 mL 5 mg/mL polvo y disolvente para solución inyectable
	Eriolan 50 mg/10 mL 5 mg/mL polvo y disolvente para solución inyectable
Paclitaxel	Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 50 mL
	Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 25 mL
	Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16,7 mL
	Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 5 mL
	Paclitaxel Aurovitas 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 50 mL
	Paclitaxel Aurovitas 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16,7 mL
	Paclitaxel Aurovitas 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 5 mL
	Paclitaxel Hospira 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 50 mL
	Paclitaxel Hospira 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16,7 mL
	Paclitaxel Hospira 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 5 mL
	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 50 mL
	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16,7 mL
	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 5 mL
	Paclitaxel Teva 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 50 mL
	Paclitaxel Teva 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16,7 mL
	Paclitaxel Teva 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 5 mL

FP solventes alcohólicos	Presentación comercial
Temsirolimus	Torisel 25 mg/mL, concentrado y disolvente para solución para perfusión

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.5.1 Revisión bibliográfica y evaluación de sistema cerrado tipo árbol, valvular y sistema valvular combinado con los sueros luer

Tanto la revisión bibliográfica de los diferentes componentes de sistemas cerrados como la evaluación de la comodidad percibida por el personal de enfermería y la seguridad de los sistemas cerrados en las diferentes fases, son estudios meramente descriptivos.

3.5.2 Estudio comparativo de elaboración y administración de mezclas de fluoresceína con diferentes variantes de sistemas cerrados valvulares para identificar cuál es el sistema más seguro

El tamaño muestral se calculó en función del porcentaje de contaminación por salpicaduras o derrames estimado en los grupos con conector vs sin conector. Se espera que el grupo de preparaciones con conector haya ausencia de contaminación por salpicaduras (0%) y que en el grupo con conector, la contaminación aun siendo baja, esté alrededor del 5%. Aceptando un riesgo alfa del 5% y una potencia del 80% un contraste bilateral, se necesitan 157 preparaciones en cada grupo para detectar como estadísticamente significativa una diferencia entre proporciones de al menos un 5%.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$. Se detallaron las frecuencias para las variables categóricas (presencia o ausencia de contaminación) y, las medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (tamaño gotas contaminación local y tiempos de preparación). Se calculó media y desviación típica si seguían una distribución normal, y mediana y percentiles 25 y 75 si la distribución no era normal.

El análisis estadístico de la variable principal (contaminación por salpicaduras de las mezclas con conector vs contaminación sin conector) se realizó con la prueba exacta de Fisher. Se aplicó un valor $\alpha = 5\%$ ($p < 0,05$) para contrastar posibles diferencias entre variables. Se comparó si se

producía contaminación en el paño agrupando las modalidades en función del conector y el tipo de punzón a vial.

El tamaño de la contaminación de los puntos críticos que se querían comparar no siguió una distribución normal, y por tanto se comparó mediante prueba estadística no paramétrica de Mann-Whitney los rangos entre el tamaño de la contaminación del punto crítico de la jeringa de las mezclas que se realizaron con conector vs las mezclas que se realizaron sin conector. Así mismo y también mediante la prueba de Mann-Whitney se comparó el tamaño de la contaminación del punto crítico de la bolsa de infusión de las mezclas que se realizaron con válvula CLAVE® vs el tamaño de la contaminación de las mezclas que se realizaron con suero con conector luer.

En cuanto a la variable tiempo, al no seguir tampoco una distribución normal, se compararon los rangos de los tiempos de las preparaciones que se realizaron con punzón de apoyo vs las que se realizaron con punzón de anclaje, y los de las preparaciones que se realizaron con sistema ChemoCLAVE® vs los de los que se prepararon con sueros luer mediante la prueba estadística no paramétrica de Mann-Whitney.

3.5.3 Estudio comparativo de elaboración de mezclas de fluoresceína con el sistema valvular de ICU Medical, sistema árbol de BD con sistemas convencionales de filtración y el sistema árbol de PhaSeal®

El tamaño muestral se calculó en función del porcentaje de contaminación en cada grupo. Es de esperar que únicamente encontremos contaminación en los puntos críticos. Según estudios preliminares se espera que en los brazos Ay B la contaminación sea como mínimo de un 50%, y en el brazo C como máximo de un 10%(112). Aceptando un riesgo alfa del 5% y una potencia del 80% un contraste bilateral, se necesitan 19 preparaciones en cada grupo para detectar como estadísticamente significativa una diferencia entre proporciones, de al menos, un 5%.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se detallaron las frecuencias para las variables categóricas (presencia o ausencia de contaminación) y, las medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (tamaño gotas contaminación local y tiempos de preparación). Se calculó media y desviación típica si seguían una distribución normal, y mediana y percentiles 25 y 75 si no seguía

una distribución normal. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

El análisis estadístico de la variable principal, comparación entre la contaminación cualitativa entre las tres ramas, se realizó con la prueba Chi cuadrado-exacta de Fisher. Se aplicó un valor $\alpha=5\%$ ($p<0,05$) para contrastar posibles diferencias entre variables.

El tamaño de la contaminación de los puntos críticos de los tres brazos se comparó con la prueba estadística U de Mann-Whitney, ya que no siguen una distribución normal.

El tiempo de preparación de los tres brazos se comparó mediante prueba t-student para muestras independientes.

3.5.4 Validación de un sistema de administración valvular con el sistema cerrado PhaSeal™

Para el análisis de supervivencia de la detección de contaminación de los puntos críticos se estimó que con 20 repeticiones de las simulaciones para cada uno de los volúmenes quedaría bien caracterizado el número de bolsas que se pueden administrar de forma segura con cada uno de los volúmenes.

Se estimaron las medianas del número de bolsa en la que se detecta contaminación de fluoresceína y sus intervalos de confianza mediante análisis de Kaplan-Meier en cada simulación con los sueros de 50, 100, 250 y 500 mL.

4 RESULTADOS

4.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS SISTEMAS CERRADOS

Teniendo en cuenta los sistemas cerrados que tenemos disponibles en nuestro país, existen dos métodos diferentes de administración con sistemas cerrados que determinan el fungible a utilizar, los de tipo árbol y los valvulares, con ciertas características diferenciales entre ambos que pueden condicionar la elección de uno frente a otro en función de las necesidades de cada organización sanitaria.

Cabe destacar que todos los sistemas tienen en común las siguientes características:

- No contienen látex ni Di (2-etilhexil) ftalato (DEHP).
- Son compatibles con los equipos de administración habituales, (tanto de gravedad como para bomba).

Es necesario señalar que Hospira es el único proveedor de sistemas cerrados de tipo valvular que tiene acreditado dicho sistema como cerrado, mientras que el resto de sistemas acreditados disponibles son de tipo árbol. Posteriormente BD ha comercializado un dispositivo que permite la administración mediante un sistema valvular, si bien no está acreditado como sistema cerrado por la FDA. Equashield® también dispone de la posibilidad de administración valvular, pero carece de estudios que acrediten la seguridad de tal tipo de administración.

4.1.1 Modalidades de administración de fármacos peligrosos

4.1.1.1 Sistemas tipo árbol

La elección de una arquitectura tipo “árbol” implica utilizar un dispositivo que tiene un trocar proximal para conectar una solución de mantenimiento y lavado y que dispone de varias conexiones valvulares en “Y”, entre 2 y 4, donde se insertan las preparaciones. El punzón de la línea principal se conecta a un suero de lavado que permite limpiar la línea de infusión entre la administración de diferentes mezclas. Algunos de estos sistemas disponen de un adaptador para incorporar el sistema de infusión, y otros tienen el sistema de infusión ya incorporado.

Las premedicaciones o las soluciones de hidratación se conectan al perforador del árbol previo a la administración del tratamiento. Las distintas bolsas o frascos de infusión de FP se conectan en las válvulas de seguridad del árbol. Para ello es imprescindible que salgan del SFH con una

alargadera denominada línea secundaria, purgada con un suero limpio. Esta línea secundaria debe reunir una serie de características para que la podamos considerar segura:

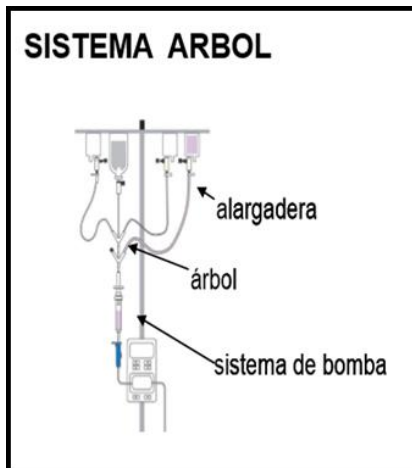
- Punzón para bolsa o conexión luer con filtro de venteo de 0,22 μm hidrófobo que filtra el aire que pasa al interior de la bolsa e impide la salida del fluido del interior de la bolsa hacia el exterior y una válvula unidireccional, que garantiza la no salida de fluidos del interior de la bolsa hacia el exterior (otra opción es que no lleve filtro y que se utilice con envases colapsables).
- Puerto para transferencia de fármaco con válvula bidireccional de seguridad, que garantiza que no hay goteos del interior del contenedor hacia el exterior, al desconectar la jeringa.
- Luer macho giratorio con válvula antirreflujo incorporada para evitar efecto vasos comunicantes (podría no necesitarlo si lo incorpora el sistema) y tapón hidrófobo que facilita el purgado, eliminando el aire y evitando el goteo.
- Clamp de seguridad para evitar la transferencia del fármaco hacia la zona de conexión con el árbol. Es muy importante que este sistema secundario salga clampado, para minimizar que el fármaco pueda llegar a la zona de conexión.

Una vez están preparados todos los contenedores de los fármacos para un tratamiento, estas líneas se conectarán para ser administrados mediante los puertos de conexión estancos (Figura 15). Previo a la administración se abrirá el clamp de la alargadera para permitir la infusión en el orden establecido de los diferentes fármacos.

A través del trocar proximal, donde está conectado el contenedor del suero limpio, se podrá realizar el lavado del sistema después de la administración de cada fármaco.

Ninguna de las bolsas o frascos de FP debe ser desconectada de las válvulas de seguridad, de modo que una vez finalizada la sesión se desecharán las bolsas o frascos vacíos con sus alargaderas, el sistema de árbol y el de infusión.

Los sistemas de administración tipo árbol son seguros para el manipulador, ya que su cebado se realiza con solución salina. Las conexiones son estancas y una vez se haya administrado el fármaco, las líneas secundarias por donde ha pasado el fármaco, nunca es necesario desconectarlas.

Figura 14. Sistema de administración tipo árbol

4.1.1.2 Sistemas valvulares

Los sistemas valvulares consisten en un sistema de administración de una única línea de infusión con un dispositivo que permite conectar una a una las diferentes mezclas que conforman el tratamiento del paciente mediante conexiones y desconexiones “seguras” utilizando conexiones macho-hembra.

El FP se envía elaborado desde el SFH en una bolsa o frasco con un dispositivo que dispone de una válvula hembra, que no requiere alargadera, y por tanto que no es necesario purgar con suero.

Previo a la administración se conecta la bolsa o frasco al sistema de infusión que dispondrá de otro dispositivo con una válvula macho, con el que se podrá realizar la conexión macho-hembra. Habitualmente este dispositivo va unido a una alargadera, que se ha conectado previamente a un sistema de administración de bomba mediante su ajuste irreversible al punzón del sistema de infusión.

Dado que teóricamente este sistema permite hacer conexiones y desconexiones en un ámbito cerrado, una vez infundida la medicación de una bolsa o frasco, se desconecta y se desecha. A continuación se conecta a través del dispositivo la siguiente medicación. De esta forma se administra tanto la premedicación, hidratación, la medicación peligrosa y las soluciones de lavado.

Tanto la premedicación como los sueros de hidratación/lavado requerirán por tanto disponer del dispositivo que permite la conexión con el sistema de infusión.

Estos sistemas valvulares deberían demostrar que estas conexiones son de seguridad.

Figura 15. Sistema de administración valvular



4.1.2 Componentes de los sistemas cerrados necesarios según las fases del proceso de manipulación:

De manera general, podemos distinguir las siguientes fases del proceso de manipulación de fármacos citotóxicos y sus respectivos dispositivos(113):

4.1.2.1 Fase de elaboración

Sistemas necesarios para la reconstitución/dilución

- Punzones o protectores que se acoplan al vial.

Son perforadores de acceso a vial sin aguja para reconstitución y dilución de medicamentos que reducen el riesgo de goteo y exposición a aerosoles. Habitualmente se disponen de dos tamaños, de 13 y de 20 mm.

Los accesos a vial pueden ser con anclaje o simplemente de apoyo (Figura 16 y 17). La ventaja del anclaje es que el punzón queda sujeto al vial sin riesgo de que en la manipulación pueda salirse el punzón y se produzca un derrame en la cabina. Como desventaja destacamos que presentan mayor dificultad en su manipulación.

En nuestro país los más ampliamente utilizados son los sistemas de filtración, que, disponen de un filtro de aire hidrófobo que evita el incremento de la presión interna, permitiendo el intercambio adecuado de aire durante el proceso de aspiración. El tamaño de poro del filtro es de 0,2µm y evita cualquier contaminación microbiológica durante el proceso de extracción de la

medicación. Otros punzones como Vialshield® o CH 80 de ICU Medical, poseen una cámara de retención de vapores, pero son sistemas de filtración, poseen un filtro de 0,2 μm y válvula antirreflujo.

Uno de los problemas que potencialmente presentan estos sistemas de filtración, es que los fármacos con solventes alcohólicos presentan riesgo de atravesar los filtros de venteo ya que dichos filtros son hidrofóbicos, pero cuando se saturan, los solventes alcohólicos teóricamente podrían atravesarlos. Otro de los inconvenientes, es que los FP que están en estado de vapor podrían atravesar estos filtros.

Los tres sistemas disponible en nuestro país que poseen código ONB y que cumplen con los criterios NIOSH de impedir la liberación de aerosoles y vapores son: PhaSeal™, que consigue igualar presiones mediante un cámara de ecualización de presiones permanentemente conectado al vial; Equashield®, que incorpora un sistema de intercambio de aire-líquido a través de una doble aguja en una jeringa sellada que permite equilibrar las presiones en el vial y Tevadaptor® que dispone de un filtro de carbón activado que previene la liberación al exterior de los FP. Más adelante se detalla el funcionamiento de estos tres sistemas cerrados en la [tabla 15](#).

Figura 16. Punzón de anclaje con válvula SmartSite®



Figura 17. Punzón de apoyo con válvula SmartSite®



- Conectores o inyectores

Constan de una válvula macho cerrada para la conexión entre la válvula del punzón de acceso a vial y una jeringa luer-lock. El sello del conector se abre automáticamente cuando es activado por una conexión luer hembra. El paso del flujo queda cerrado cuando el luer hembra se desconecta.

Permite la manipulación y el transporte sin riesgos de goteos o vertidos accidentales. Evitará el goteo de líquido de cualquier conector luer macho. El uso combinado de los conectores con los punzones constituye un sistema cerrado de seguridad que impide la contaminación y los derrames de las soluciones con las que trabajamos, tanto en la preparación y transferencia, como en el transporte y administración de fármacos.

Figura 18. Conector Spiros® (ICU Medical) y Texium® (BD)



Sistemas necesarios para la transferencia del fármaco a bolsa

- Alargadera (sistema árbol)

Sirven como líneas de purgado, de forma que el FP se dispensa purgado con suero, minimizando así el riesgo de contaminación en la zona de administración. Después de purgado, el FP se introduce a través de la válvula de acceso sin aguja.

Figura 19. Alargadera sistema árbol de BD



- Punzón a bolsa (sistema valvular).

Permite la transferencia de fármacos a través de su válvula de seguridad. Presentan la ventaja de que no es necesario realizar purga del sistema.

Figura 20. Punzón a bolsa (sistema valvular, sistema ChemoCLAVE® de ICU Medical)



- Sueros con conexiones tipo luer

No son propiamente sistemas cerrados, pero poseen válvulas de seguridad que permiten cargar directamente la medicación a la bolsa a través de dichas conexiones luer, así como poder realizar desconexiones seguras durante la administración. Dichas válvulas reducen el riesgo de desconexiones accidentales y salpicaduras.

Figura 21. Suero Fleboflex® con conexión luer



4.1.2.2 Fase de administración

- Árboles de administración

Dispositivo tipo árbol, que puede tener dos o cuatro puertos para la conexión de las líneas secundarias y un punzón para los sueros de lavado, y se une al equipo de infusión mediante una conexión universal. Algunos tienen el equipo de infusión incorporado.

Figura 22. Árbol BD



- Alargadera (sistema valvular)

Dispositivo que se une al sistema bomba mediante conexión universal, y dispone de válvula macho en el otro extremo para conectar con la bolsa de infusión.

Figura 23. Alargadera que forma parte del sistema ChemoCLAVE® de ICU Medical



4.1.3 Características técnicas de los dispositivos necesarios en la preparación y administración de fármacos peligrosos

En la **tabla 15** se describen detalladamente las características técnicas de cada uno de los dispositivos necesarios en la preparación y administración de FP, según el proveedor. También se describen en la **tabla 16** las principales características diferenciales entre los dos sueros con conexiones luer analizados en este estudio.

Tabla 15. Principales características técnicas según proveedor de cada uno de los dispositivos implicados en las fases de preparación y administración de fármacos peligrosos

	ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)	CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)	BD (PhaSeal™)	PALEX (Equashield®)	BRAUN (Tevadaptor®)
Acceso a vial	<p>Punzones de apoyo (no se anclan a vial):</p> <p>-Acceso a vial 13 mm(114): Punzón con conector CLAVE®. No tiene filtro de venteo.</p> <p>-Acceso a vial 20 mm(115): Punzón con filtro de venteo 0,2 µm y conector CLAVE®. Doble filtro de aire.</p> <p>Punzones de anclaje:</p> <p>-Punzón para vial con aletas de fijación universal, filtro de venteo y CLAVE® para viales de 20 y 28 mm. Posee unos brazos de bloqueo para anclarse al vial, y filtro de venteo 0,2 µm de</p>	<p>Punzones de anclaje:</p> <p>-Acceso a vial 13 mm: Punzón SmartSite® con filtro venteo con anclaje. Volumen de purgado 0,1 mL(116)</p> <p>Acceso a vial 20 mm(117)(118) Punzón SmartSite® con filtro de venteo de 0,22 µm. Gran superficie de filtro para evitar que con grandes volúmenes se sature el filtro. Anclaje a vial. Volumen de purgado 0,14 y 0,15 mL. Mantiene la barrera estéril durante 7 días.</p> <p>Por su diseño tienen la capacidad de poder</p>	<p>Punzones de anclaje (adaptador de vial) :</p> <p>- Acceso a vial 13 mm: PhaSeal ProtectorTM14(123) La capacidad de equalización es de 20 mL de aire.</p> <p>-Acceso a vial 20 mm: PhaSeal ProtectorTM21(124) PhaSeal ProtectorTM50(125)</p> <p>La capacidad de equalización es de 20 y 50 mL de aire respectivamente.</p>	<p>Adaptadores al vial(127): Poseen un filtro hidrofóbico interno cuyo propósito es impedir mecánicamente la transferencia de fluido a la cámara trasera. Mientras se empuja el émbolo cuando el vial está hacia arriba, la cámara trasera se expande y el líquido puede pasar a través de la aguja larga. El filtro hidrofóbico impide que eso suceda. En ningún caso hay conexión con el exterior. La medicación no pasa nunca a través del filtro, es una barrera mecánica</p>	<p>Tevadaptor® Adaptador de vial(128): Adecuado para cualquier tamaño de vial (13/20 mm en un único adaptador y otro de 28 mm) Tevadaptor posee el sistema TOXI-GUARD® que está formado por:</p> <p>-Una matriz estéril, 100% de carbón activado (Zorflex®) de unión a fármacos. Esta matriz adsorbe muy eficientemente las moléculas orgánicamente activas, previniendo su liberación al exterior.</p> <p>-Una membrana estéril hidrofóbica de 0,2 micras en la parte</p>

	<i>ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>BD (PhaSeal™)</i>	<i>PALEX (Equashield®)</i>	<i>BRAUN (Tevadaptor®)</i>
Acceso a vial	<p>politetrafluoroetileno (PTFE, teflón) con carcasa de protección externa (Policarbonato, acrilonitrilo butadieno estireno ABS). Volumen de purgado 0,1 mL(101).</p> <p>-Hay un punzón igual que el anterior, pero previene la saturación de filtros, incluidos los citostáticos con contenido de alcohol. Por tanto aumenta la seguridad del proceso reduce la pérdida de fármaco al prevenir la saturación de filtros. Presenta un canal que se cierra automáticamente para prevenir bloqueo del filtro. Volumen de purgado 0,06 mL(102).</p>	<p>aprovechar la totalidad del fármaco sin necesidad de que el personal manipulador tenga que movilizar el punzón.</p> <p>Resistente a alcohol y lípidos.</p> <p>Permite la conservación del fármaco sin riesgo de aerosoles ni incompatibilidades con los fármacos(119).</p> <p>Punzón SmartSite® VialShield(120)(121)(122).</p> <p>Disponible en tamaño de 13, 20 y 28 mm.</p> <p>Acceso a vial cerrado con SmartSite® de cuello de vial de 13, 20 ó 28 mm, con cámara de retención de vapores para la preparación de medicaciones toxicas que necesiten ser preparadas con un</p>	<p>Sistema de ecualización de presiones permanentemente conectado al vial.</p> <p>Establece y mantiene una presión neutral cuando se inyecta aire o líquido o cuando se aspira volumen del vial (no se produce ni sobrepresión ni vacío).</p> <p>Tiene aguja protegida para evitar pinchazos accidentales. Evita contaminación por inhalación: además de la liberación de aerosoles, impide también la liberación de vapores (se quedan retenidos en la cámara hermética de expansión). Evita contaminación por contacto: conexión seca gracias a la técnica de la doble membrana. El medicamento tapado</p>	<p>para evitar la caída de la medicación.</p> <p>Tamaños de cuello de vial: 13 mm, 17 mm, 20 mm, 28 mm y 32 mm.</p> <p>Hay un adaptador especial de 20 mm (VA-20C) está diseñado para una penetración más profunda por su punzón más largo y apropiado para viales con septum cóncavo/dividido.</p> <p>Mantiene la barrera estéril durante 7 días.</p>	<p>interior del canal de aire (2). Previene la entrada de microorganismos y partículas dentro del sistema y, por su naturaleza, la liberación de aerosoles al exterior.</p> <p>-Un canal de aire y otro de líquido.</p> <p>TOXI-GUARD® equilibra las presiones dentro del vial de fármaco, mientras se añade el diluyente o se extrae el fármaco, sin ninguna necesidad de maniobra por parte del usuario. Previene la contaminación microbiológica durante el proceso de preparación (estabilidad de la mezcla hasta 28 días)</p>

	<i>ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>BD (PhaSeal™)</i>	<i>PALEX (Equashield®)</i>	<i>BRAUN (Tevadaptor®)</i>
Acceso a vial	<p>Hay un punzón que dispone de un balón exterior para retener vapores (CH 80). Es también un sistema de filtración que dispone de válvula antirreflujo.</p> <p>El conector CLAVE®, es una válvula hembra libre de aguja, con sistema de autosellado bi-direccional y espacio muerto reducido (Cyrex®, Silicona, Valox®). El sello del conector se abre automáticamente cuando es activado por una conexión luer macho. Se desinfecta fácilmente debido a su superficie lisa. Mantiene una barrera estéril</p>	<p>sistema cerrado. El dispositivo lleva dos válvulas antirreflujo y un filtro de 0,22µ. La capacidad de la cámara es de 60 mL y mantiene una barrera estéril durante 7 días.</p>	<p>con PhaSeal™ permanece sellado desde el momento en el que se coloca en el vial, manteniendo la estabilidad microbiológica del medicamento(126). Forman parte del sistema PhaSeal™**</p>		

	ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)	CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)	BD (PhaSeal™)	PALEX (Equashield®)	BRAUN (Tevadaptor®)
	durante 7 días y 600 activaciones.				
Conectores a jeringa	Spiros® Spin(129). Se acopla de manera permanente a cualquier dispositivo luer macho. Elimina el riesgo de que la jeringa se desconecte. Su capacidad de giro permite una manipulación más cómoda. Volumen de purgado: 0,10 mL.	Texium®(130). Conformar un sistema cerrado cuando se une a SmartSite®(131). Tiene 50 activaciones. Volumen de purgado: 0,12 mL Calibre de paso de flujo 18 G	PhaSeal inyector™(132): Sistema de transferencia cerrada del medicamento, gracias a la doble membrana elastomérica fuertemente sellada. Se conecta a la jeringa mediante una conexión luer-lock. Forma parte del sistema PhaSeal™**	Conector ensamblado en la jeringa que evita movimientos repetitivos con la finalidad de prevenir lesiones en el profesional. La jeringa trabaja con un sistema de igualación de presiones(127).***	Tevadaptor® Adaptador jeringa(128): Se adapta a todos los tamaños de jeringas luer lock. Permite una transferencia segura del vial al envase o directamente al paciente. Manejo intuitivo. Un audible “clic” indica seguridad en la conexión
Punzón a la bolsa para transferencia (sistema valvular)	Perforador para bolsa con filtro de venteo 0,22 µm y conector CLAVE®, para la preparación en farmacia de FP y su posterior uso para la administración de los mismos(133). Sistema compuesto por: 1. Perforador de dos vías para frasco/bolsa (este perforador no	Perforador para bolsa con filtro de venteo 0,22 µm y válvula SmartSite® (134) Para los fármacos que deban ser filtrados durante la administración se debe utilizar una alargadera secundaria. Se trata de un trocar con filtro de	No dispone de este tipo de administración.	Adaptador macho con luer lock para unir a bolsa de infusión luer que se usa para la preparación del fármaco y su posterior administración(127).	No dispone de este tipo de administración.

	<i>ICU MEDICAL</i> <i>(SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>CAREFUSIÓN-BD</i> <i>(SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>BD (PhaSeal™)</i>	<i>PALEX (Equashield®)</i>	<i>BRAUN (Tevadaptor®)</i>
Punzón a la bolsa para transferencia (sistema valvular)	necesita ningún sistema desbloqueo bolsa-perforador, ya que la punta utilizada ofrece una conexión segura, con tapón de protección (ABS, Polietileno) 2. Conector CLAVE® Forma parte del Sistema ChemoCLAVE®*	0,22 micras que presenta una conexión en Y con válvula SmartSite® para la preparación y una válvula SmartSite® en el extremo distal para la administración. Filtro en línea de 0,22 micras de baja afinidad proteica. Dos clamps de cierre para aumentar la seguridad en el transporte.			
Adaptador para bomba (sistema valvular)	Alargadera con conector Spiros®(135). Formado de conector Spiros®, tubo de PVC no-DEHP con diámetro de 4,8 x 6.8 mm y cápsula de protección que se quita para conectar con sistema bomba. El conector Spiros® se conecta con punzón a la bolsa a través de conector CLAVE®	Sistema universal con Texium®(136). Formado de conector Texium®, tubuladura interna de PE y externa de PVC libre de DEHP y cápsula de protección que se quita para conectar con sistema bomba. El conector Texium® se conecta al luer de una bolsa de infusión.	No dispone de este tipo de administración.	Conector universal que por un lado se une al sistema bomba y por otro lado se une a conector hembra a través de un luer. Este conector hembra se unirá al conector macho de la bolsa de infusión(127).	No dispone de este tipo de administración.

	<i>ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>BD (PhaSeal™)</i>	<i>PALEX (Equashield®)</i>	<i>BRAUN (Tevadaptor®)</i>
	Forma parte del sistema ChemoCLAVE®*				
Alargadera (sistema árbol)	Alargadera con conector Clave®(137) Bidireccional, punzón con filtro de aire que lo hace compatible con bolsas y viales, con punta biselada de dos orificios en polietileno y ABS. Incorpora al final del tubo un tapón hidrófobo y válvula antirreflujo para evitar vasocomunicación. Existen disponibles además referencias con filtro de 0,22 µm en línea con membrana de polietersulfona y membrana de ventilación: PTFE hidrofóbico de baja afinidad a proteínas que lo hace compatible con fármacos peligrosos como paclitaxel y	Sistema secundario ámbar de baja absorción. Es de PVC (libre de DEHP) forrado en polietileno(138). El sistema incorpora punzón para bolsa con filtro de venteo de 0,22 µm hidrófobo que filtra el aire que pasa al interior de la bolsa e impide la salida del fluido del interior de la bolsa hacia el exterior y una válvula unidireccional, que garantiza la no salida de fluidos del interior de la bolsa hacia el exterior. Puerto en Y invertido con válvula SmartSite® para transferencia de fármaco a bolsa. Luer macho giratorio con válvula antirreflujo	Set secundario con Conector PhaSeal™ para transferencia cerrada a la bolsa(139). Longitud total: 49 cm. Volumen purgado: 3,0 mL. No puede utilizarse con vidrio, pues no hay ninguna entrada de aire en el sistema PhaSeal™ (cualquier entrada de aire convertiría al sistema en abierto).	Línea de extensión de 40 cm con punzón EQUASHIELD® que se conecta a un equipo de perfusión en árbol con múltiples conexiones de punto en Y, que ya incluye una cámara de goteo central para permitir que las múltiples bolsas se conecten a la línea primaria(127).	(CytoSet® Mix)(140): El punzón que se conecta al contenedor del suero para diluir el fármaco no dispone de filtro de venteo, por tanto hay que utilizar envases colapsables. La línea secundaria tiene una válvula de seguridad bidireccional de alto flujo (350 mL/min) para facilitar la adición del fármaco, protegida con un tapón, que se recomienda poner al final de la preparación de la mezcla en la CSB. Lleva clamp de cierre, y tapón hidrófobo para cebarla eliminando el aire. Las líneas secundarias pueden tener un filtro de 0,22 micras para la

	<i>ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>BD (PhaSeal™)</i>	<i>PALEX (Equashield®)</i>	<i>BRAUN (Tevadaptor®)</i>
Alargadera (sistema árbol)	fármacos que necesiten baja absorción.	incorporada (evita efecto vasos comunicantes) y tapón hidrófobo que facilita el purgado, eliminando el aire y evitando el goteo. Doble clamp de seguridad. Volumen de purga: 2 mL Longitud: 41 cm Calibre: 3 mm Hay también una alargadera con filtro en línea de 0,22 µm de baja afinidad proteica para fármacos citotóxicos que requieren ser filtrados. Hay otro modelo que tiene dos conexiones luer lock macho proximal y distal. Conexión en Y con Válvula SmartSite®, válvula unidireccional en el extremo distal para evitar los vasos			administración de medicamentos que requieran una filtración previa. Tanto los equipos como las líneas secundarias pueden ser transparentes o traslúcidas para la administración de fotosensibles. El material es poliuretano libre de DEHP y látex. Para la transferencia del fármaco es necesario poner un conector luer Tevadaptor® en la válvula de seguridad de la alargadera.

	<i>ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>BD (PhaSeal™)</i>	<i>PALEX (Equashield®)</i>	<i>BRAUN (Tevadaptor®)</i>
		comunicantes durante la administración y tapón de purga hidrófobo. Dos clamps de cierre para aumentar la seguridad en el transporte.			
Árbol	Sistema de seguridad para la administración de medicamentos peligrosos de 2 o 4 accesos cerrados Clave®(141). Punzón en la línea principal con filtro de aire que lo hace compatible con bolsas y viales con punta biselada dos orificios en Polietileno y ABS. Hay dos opciones de árboles universal e integrado, el sistema universal presenta una conexión que cumple con los márgenes estándar hospitalarios para acoplarse a cualquier dispositivo, punzón o	Sistema de conexión múltiple(142)(143). Con trocar proximal para solución de lavado con filtro de venteo de 0,22 µm y válvula unidireccional, dos o cuatro tomas en Y con válvulas SmartSite® y un adaptador de trocar distal para conectar con el sistema de administración. Tubuladura interna de polietileno (baja absorción). Hay disponible en ámbar para fármacos fotosensibles.	Sistema para conexión en Y. Punzón en la parte superior para conectar la solución de lavado, y a lo largo de la línea consta de un total de 4 conectores antirretorno en "Y", a los que posteriormente se conectará una rama secundaria. En la parte inferior existe un conector para el punzón del equipo de administración(144).	No disponen de uno específico. Valdría cualquiera.	Sistema Cyto-Set® Infusomat Space(140): Equipo de infusión por bomba, tipo árbol, que puede tener dos o cuatro puertos para la conexión de las líneas secundarias y un punzón para los sueros de lavado. Estos puertos para las líneas secundarias están protegidos por un tapón para evitar su contaminación ambiental, previniendo posibles infecciones al conectar la línea secundaria, no siendo necesaria su desinfección previa.

	<i>ICU MEDICAL (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>CAREFUSIÓN-BD (SISTEMAS DE FILTRACIÓN)</i>	<i>BD (PhaSeal™)</i>	<i>PALEX (Equashield®)</i>	<i>BRAUN (Tevadaptor®)</i>
Árbol	bayoneta ya sea por gravedad o por bomba de infusión.				Incorpora un filtro hidrófobo al final de la línea que permite el cebado eliminando el aire del interior y evitando goteos. El punzón que se conecta en el suero de lavado tiene una toma de aire con filtro hidrófobo y tapa de cierre. Las conexiones son estancas mediante válvulas de seguridad, evitando el riesgo de desconexión accidental. Las válvulas incorporan una válvula antirreflujo es decir, son unidireccionales, para evitar el efecto de vasos comunicantes.

*El sistema ChemoCLAVE® es la combinación del sistema cerrado de acceso a bolsas con CLAVE® y alargadera para conector Spiros®. El conector Spiros® de la alargadera crea un vacío al desconectar, sellando y cerrando el sistema automáticamente. Ha demostrado que ocasionalmente retiene un volumen residual de menos de 0,00007 mL en la punta del conector. Compatibilidad con soluciones salinas, sangre y hemoderivados, fluidos biológicos y citostáticos, incluyendo paclitaxel y etopósido.

**El sistema PhaSeal™ se basa en una doble membrana y en una cámara de aire donde se retienen los aerosoles que se generan por sobrepresión en la carga del fármaco desde el vial a la jeringa, además de disponer de conectores a la llave de 3 pasos que mantienen el sistema de doble membrana. Gracias a las conexiones secas y a la cámara de ecualización de presiones, las preparaciones pueden ser realizadas sin ninguna interacción con el ambiente.

***El sistema EQUASHIELD consiste en un sistema de intercambio de aguja dual: una para el líquido y una para el aire. Durante la retirada de líquido, la aguja corta extrae medicación del vial mientras que la aguja larga de aire la reemplaza con una cantidad igual de aire estéril que se encuentra en la cámara de aire esterilizada de la jeringa. Todos los dispositivos además de libre de látex y DEHP, están libres de bisfenol A (BPA).

****Tevadaptor® posee el sistema TOXI-GUARD® en el adaptador de vial. Este sistema forma una barrera eficiente frente a partículas, vapores y aerosoles de fármacos tóxicos, preservando la esterilidad.

En el año 2014 BD compró CareFusión, por lo que el dispositivo PhaSeal™ también se podría utilizar con los sistemas de infusión de CareFusion (alargaderas y árbol), junto con el conector luer PhaSeal™ C35 que se puede acoplar a la válvula de seguridad SmartSite® de la alargadera para que se pueda realizar la transferencia del fármaco.

Tabla 16. Sueros comercializados con conexión luer

	<i>MATERIAL</i>	<i>PUERTO DE INYECCIÓN</i>	<i>COMPATIBILIDADES</i>
<i>FLEBOFLEX (Grifols)</i> <i>(Cloruro sódico 0,9% y Glucosa 5%)(107)</i>	Bolsa tricapa de prolipropileno libre de PVC, DEHP, látex y plastificantes. Materiales libres de solventes. Las bolsas tienen gran volumen de sobrellenado.	Dispone de una válvula luer que es una válvula de seguridad denominada Robersite® (válvula mecánica de flujo bidireccional tipo Halkey-Roberts®), que ha demostrado mantener su integridad hasta después de 200 activaciones.	Hay estudios de compatibilidades fármaco-envase con fármacos citostáticos.
<i>FREEFLEX (Fresenius)</i> <i>(Cloruro sódico 0,9% y Glucosa 5%)(145)</i>	Bolsa multicapa fabricada con poliolefinas, libre de PVC, DEHP, látex y plastificantes.	Posee membrana bajo la pestaña de apertura que es estéril, no hace falta desinfectarla. Válvula autosellante evita vertidos cuando se conecta y desconecta la jeringa. Conexión compatible con jeringas luer-lock, pero no es válvula de seguridad.	Hay estudios de compatibilidades fármaco-envase con fármacos citostáticos.

4.1.4 Características técnicas de las válvulas de seguridad.

Cabe hacer una mención especial a los dispositivos tipo válvulas de seguridad, presentes tanto en los sistemas empleados en la **fase de preparación** como en los utilizados en la **fase de administración**.

Podemos distinguir dos tipos de válvulas de seguridad sin agujas que deben sellarse en la desconexión:

- Válvula con tecnología *split septum*

Carece de componentes mecánicos y está formada por una membrana presegmentada. Se trata de un sistema cerrado con paso de fluido interno y volumen residual mínimo

Al eliminar la complejidad de las válvulas mecánicas, este dispositivo disminuye el área de superficie disponible donde puede haber crecimiento bacteriano. Este tipo de válvula es la que tiene la válvula CLAVE® de ICU Medical.

- Válvulas mecánicas

Están formadas de varios componentes mecánicos. Este tipo de válvula es la que tiene la válvula SmartSite® de BD y la válvula Robersite® de los sueros Fleboflex.

En las guías CDC para la prevención de infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres intravasculares del 2011 se indica que cuando se utilizan válvulas de seguridad, una válvula con membrana “split septum” puede ser preferible a algunas válvulas mecánicas debido a su menor riesgo de infección(146). Existen diversos estudios publicados que muestran una mayor tasa de infecciones relacionadas con catéter con el uso de válvulas mecánicas(147–149).

Según se indica en las guías, existen diferentes causas que pueden incrementar el riesgo de infección, tales como la dificultad para conseguir una adecuada desinfección de la superficie del conector debido a las características físicas de la interfaz de plástico del diafragma del catéter, las propiedades del flujo de líquidos (laminar o turbulento), la superficie interna, el potencial espacio muerto de líquido, o el inadecuado lavado del catéter debido a la mala visualización de la corriente de líquido en los dispositivos opacos y a la presencia interna de imperfecciones que favorecen el desarrollo de microorganismos, especialmente si los catéteres se utilizan para sacar sangre.

Las válvulas de seguridad presentes en las diferentes conexiones varían según proveedor:

- SmartSite® (BD)(131):

Válvula mecánica de flujo bidireccional formada de tres piezas, la parte exterior de poliuretano y acrílico y la parte interna de silicona. Conexión compatible con *luer-lock* y *luer-slip* que se cierra automáticamente cuando se retira la jeringa para reducir al máximo el riesgo de aerosoles. Sistema cerrado microbiológica y mecánicamente, con superficie plana fácilmente desinfectable y sin espacios muertos. Puerto de la válvula totalmente plano, sin surcos, ni ranuras que permite limpiar la superficie con facilidad. Sistema retráctil cerrado que permite el flujo bidireccional laminar (no turbulento). La válvula de seguridad SmartSite® soporta el máximo flujo de cualquier bomba de infusión intravenosa. Tiempo de utilización 7 días o 200 activaciones(150). Compatible con citostáticos. En un estudio que se realizó en el Hospital de Mataró durante 18 meses, la tasa de infección relacionada con catéter fue del 0,56(151) .

Esta válvula se encuentra en los punzones a vial, en el puerto de entrada para transferencia de fármaco a bolsa de la alargadera y punzón a bolsa y en las tomas del árbol de los dispositivos de BD.

Figura 24. Válvula SmartSite® (BD)



- CLAVE® (Hospira)(114)

Válvula bidireccional con tecnología “split-septum” para utilización sin agujas, de una sola pieza, con sellado bidireccional y espacio muerto reducido. Posee un mecanismo interno que garantiza el circuito cerrado durante la desconexión ya que dispone de un cono interno que evita la diferencia de presiones. Está específicamente diseñado para mantener los componentes internos y externos separados durante el uso. El cierre hermético se abre automáticamente cuando se conecta una jeringa o un conector luer. Este dispositivo permite el flujo directo y amplio, cuando la línea está abierta, asegura que no hay contacto entre las superficies exteriores de su cierre hermético y el líquido.

Se desinfecta fácilmente debido a su superficie lisa. También se utiliza para disminuir la probabilidad de contaminación de los catéteres por la vía endoluminal.

En este contexto, el sistema CLAVE® ha demostrado protección significativa para la prevención de la colonización de las conexiones y la punta de catéter(152). El conector CLAVE® mantiene una barrera estéril durante 7 días y 600 activaciones. Es compatible con conectores *luer* de diámetro interno entre 1,55 mm y 2,8 mm.

Esta válvula es la que se encuentra en los punzones de vial y en el punzón a bolsa.

Figura 25. Válvula CLAVE® (Hospira)



La válvula Robersite® que utiliza los sueros Fleboflex Luer se han descrito en la [tabla 16](#).

Por otro lado están las nuevas válvulas de seguridad de los sistemas con código ONB (PhaSeal™, Equashield® y Tevadaptor®) que se han descrito anteriormente, y que se diferencian fundamentalmente de las clásicas válvulas de seguridad, en que sí se han diseñado específicamente para ser utilizadas en SCTM. Su descripción aparece en la [tabla 15](#).

4.2 EVALUACIÓN SISTEMA CERRADO TIPO ÁRBOL, VALVULAR Y SISTEMA VALVULAR COMBINADO CON LOS SUEROS LUER(153)

4.2.1 Selección del sistema árbol para la evaluación

Tras revisar las características técnicas de los proveedores más habituales de sistemas cerrados tipo árbol con datos que avalaran su utilización, ([tabla 15](#)) se decidió utilizar el sistema de BD (antiguo CareFusion), por ser el único cuya alargadera para conectar con la bolsa disponía de un filtro de venteo de 0,22 µm con válvula unidireccional en el punzón para introducir en la bolsa de infusión. Las ventajas que presenta este tipo de filtro son:

- Favorece el venteo de la bolsa, facilitando la administración del fármaco y evitando que el sistema se despurgue y por tanto se puede utilizar con todo tipo de envases colapsables o no.

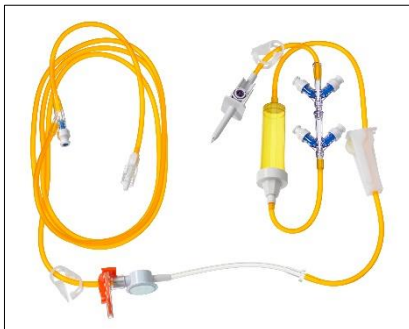
- Filtra el aire que pasa a la bolsa (filtro 0,22 μm) disminuyendo el riesgo de contaminación de la misma.
- Impide la salida de fluidos, aire, o aerosoles del interior del sistema hacia el exterior, minimizando así los riesgos de contaminación o exposición al fármaco tanto para profesionales como para pacientes.

Además, en el extremo distal de la alargadera presenta una válvula anti-retorno cuya función es la de impedir el reflujo del citostático durante la infusión al paciente, una vez que las distintas preparaciones están conectadas al árbol de infusión. Esta característica permite que no sea necesario que el sistema de infusión disponga de válvula antirreflujo. Asimismo, dispone de una cápsula con filtro hidrófobo y antibacteriano. La cápsula permite la purga de la alargadera de forma segura, y el filtro hidrófobo impide la salida de la solución y por tanto, minimiza el riesgo de contacto de la medicación con el personal de enfermería.

Por último, presenta doble clamp de cierre del sistema tanto en la mezcla de soluciones citotóxicas como durante el proceso de infusión al paciente.

Como sistema tipo árbol se seleccionó el sistema de BD, con sus punzones de anclaje, conector, (sistema convencional de filtración), alargadera y árbol de administración.

Figura 26. Sistema árbol BD



4.2.2 Selección del sistema valvular para la evaluación

El único proveedor de sistemas de tipo valvular disponible en el momento de la evaluación fue ChemoCLAVE® de ICU Medical. Se seleccionó por tanto dicho sistema con sus punzones de apoyo, conector (sistema convencional de filtración), punzón a bolsa y alargadera.

Figura 27. Sistema valvular de ChemoCLAVE®



4.2.3 Selección del proveedor de los sueros con conexiones luer para la evaluación

Se seleccionó Fleboflex® Luer por disponer de válvula de seguridad Robersite®.

Posteriormente se evaluó la combinación del sistema valvular con los sueros luer que conectan directamente con la alargadera sin necesidad del punzón a bolsa.

Figura 28. Esquema de composición del sistema valvular de ICU Medical con el suero Fleboflex®



Los resultados se presentan en la [tabla 17](#).

Tabla 17. Evaluación de los distintos componentes de sistemas cerrados en las fases de preparación, transporte y administración de citostáticos.

		COMODIDAD	SEGURIDAD
PREPARACIÓN	Punzones anclaje	++	++++
	Punzones apoyo	++++	+++
	Alargadera	+	++++
	Punzón a bolsa	++	++++
	Suero conexión luer	++++	++++

		COMODIDAD	SEGURIDAD
TRANSPORTE	Árbol	++	++
	Valvular	++++	++++
	Combinado (valvular + suero luer)	++++	++++
ADMINISTRACIÓN	Árbol	++	++++
	Valvular	++++	++++
	Combinado (valvular + suero luer)	++++	++++

4.2.4 Resultados en las distintas fases

4.2.4.1 Fase de elaboración

Durante la preparación y en relación a los distintos punzones, el personal manipulador valoró una mayor comodidad en la utilización de punzones sin anclaje, pese a presentar mayor seguridad los que sí lo tienen al minimizar el riesgo de desconexión.

No se apreciaron diferencias en la introducción de la alargadera o el punzón a la bolsa de suero Viafló®, así como en la adición de la medicación a través de sus respectivas válvulas de seguridad. Sin embargo, un inconveniente que presentan las alargaderas del sistema de árbol respecto al sistema valvular es que es necesario purgarlas, con el consiguiente incremento en el tiempo de preparación.

El uso de sueros con conexión luer se valoró muy positivamente en relación a la facilidad en la manipulación, ya que se evitan movimientos repetitivos de introducir el punzón (valvular) o la alargadera (árbol) a la bolsa de infusión. Otra ventaja es que la válvula de seguridad de los sueros permiten un flujo de inyección más elevado que con el punzón o la alargadera. Asimismo, la presencia de dichas válvulas de seguridad minimiza el riesgo de exposición.

4.2.4.2 Fase de transporte

En el transporte, el sistema valvular, independientemente del uso de sueros con conexión luer, resultó más cómodo debido a que al no llevar alargadera, ocupa menor espacio. Pese a que no tuvieron lugar derrames ni exposiciones accidentales durante el transporte, el riesgo es mayor con el sistema tipo árbol por existir la posibilidad de que no se cierre el clamp o se abra accidentalmente. En este sentido, las alargaderas de BD presentan un mayor nivel de seguridad que otras alargaderas de sistemas tipo árbol por presentar doble clamp de cierre.

No se apreciaron diferencias entre el sistema valvular y el sistema combinado.

4.2.4.3 Fase de administración

En la administración, el personal de enfermería del HDO, mostró preferencia por el sistema valvular por su mayor comodidad, ya que se generan menor cantidad de residuos citotóxicos, es más sencillo y los pacientes se mueven con menor dificultad que cuando se utiliza el sistema de árbol.

En relación a la seguridad durante la administración, los tres sistemas evaluados, árbol, valvular, y combinado son sistemas cerrados y por tanto considerados como sistemas seguros desde un punto de vista teórico. La válvula de seguridad de los sueros seleccionados para el sistema combinado también se considera segura desde el punto de vista de contaminación ambiental, si bien no hay estudios que específicamente demuestren la seguridad del uso combinado de los dispositivos cerrados con la válvula de seguridad de los sueros.

Desde el punto de vista microbiológico, siempre que se sigan los procedimientos de trabajo adecuados, consideramos que el riesgo es independiente del sistema que usemos.

4.3 ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON DIFERENTES VARIANTES DE SISTEMAS CERRADOS VALVULARES PARA IDENTIFICAR CUAL ES EL MÁS SEGURO.

Se eligió el sistema de administración valvular, ya que fue el sistema de administración mejor valorado en la etapa anterior.

En la **tabla 18** se recogió la presencia de contaminación ambiental (salpicaduras, puntos críticos y administración), tiempo y coste de las distintas modalidades de sistemas cerrados durante el

estudio y en la [tabla 19](#) se detalla con mayor profundidad la contaminación local de los distintos puntos críticos.

Tabla 18. Contaminación, tiempo y coste de las distintas modalidades de sistemas cerrados durante el estudio.

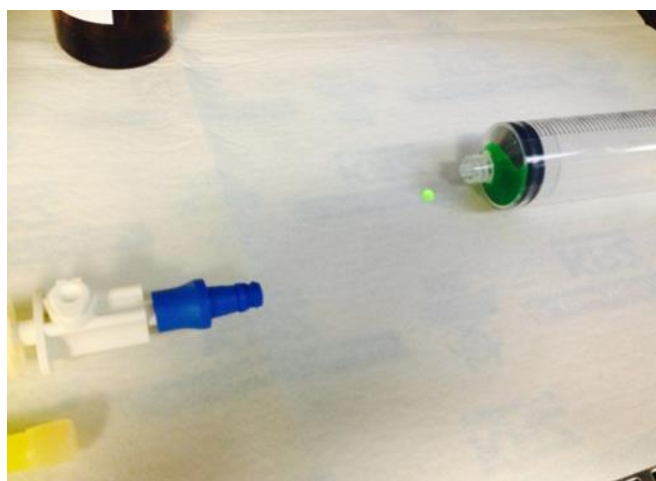
	Modalidad 1	Modalidad 2	Modalidad 3	Modalidad 4	Modalidad 5	Modalidad 6	Modalidad 7	Modalidad 8
Contaminación Paño	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	SI (2/40)	NO (0/40)	SI (5/40)	NO (0/40)
Contaminación guantes	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)	NO (0/40)
Contaminación puntos críticos	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)
Contaminación administración	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)	SI (40/40)
Mediana tiempo mezcla (segundos) (P25-P75)	77,0 (70,8-83,0)	55,5 (50,0-59,0)	69,0 (66-71,8)	54,5 (48,0-57,8)	56,0 (54,0-58,0)	43,0 (40,0-47,8)	58,5 (55,2-62,0)	41,0 (40,0-43,0)
Coste sistema cerrado (euros)	8,52	7,48	7,91	6,88	5,49	4,46	4,89	3,85

Tabla 19. Contaminación local puntos críticos. Media y (desviación típica) del tamaño de los puntos de contaminación en las distintas modalidades.

	Modalidad 1	Modalidad 2	Modalidad 3	Modalidad 4	Modalidad 5	Modalidad 6	Modalidad 7	Modalidad 8
Jeringa (cm)	0,31 (0,08)	0,37 (0,06)	0,26 (0,08)	0,29 (0,05)	0,14 (0,33)	0,32 (0,21)	0,16 (0,32)	0,20 (0,21)
Punzón a vial (cm)	0,07 (0,04)	0,11 (0,06)	0,13 (0,05)	0,11 (0,07)	0,10 (0,09)	0,14 (0,14)	0,09 (0,09)	0,11 (0,12)
Bolsa (cm)	0,13 (0,09)	0,23 (0,08)	0,17 (0,05)	0,23 (0,11)	0,12 (0,09)	0,13 (0,09)	0,24 (0,18)	0,14 (0,12)

En relación a la contaminación ambiental más importante, la que es debida a salpicaduras o goteo ha tenido lugar únicamente en 7 preparaciones de las 320, todas en el paño estéril que se coloca en la superficie de la cabina (figura 19). Dos de las salpicaduras (0,2 y 4 cm) tuvieron lugar en la modalidad 5 (sin conector, punzón de anclaje y punzón a bolsa con conector CLAVE®), cinco (0,5, 1,0, 1,0, 1,5 y 3,5 cm) en la modalidad 7 (sin conector, punzón de apoyo y punzón a bolsa con conector CLAVE®). No detectamos ninguna otra contaminación por goteo o salpicaduras en ningún otro punto de la superficie distinta del paño, ni en los guantes o EPI del manipulador. Es importante resaltar que en las siete preparaciones las salpicaduras tuvieron lugar en el momento en que la jeringa ya estaba cargada con la fluoresceína previa a la transferencia a la bolsa de infusión, y en todas ellas la jeringa no tenía conector.

Figura 29. Salpicadura en paño en modalidad sin conector en jeringa



Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la contaminación ambiental, si comparamos las preparaciones elaboradas con o sin conector ($p=0,015$).

Tabla 20. Análisis estadístico de la variable principal (contaminación por salpicaduras de las mezclas con conector vs contaminación sin conector)

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
CONTAMINACION * CONECTOR	320	100,0%	0	,0%	320	100,0%

Tabla de contingencia CONTAMINACION * CONECTOR

Recuento

		CONECTOR		Total
		SIN CONECTOR	CON CONECTOR	
CONTAMINACION	NO CONTAMINACION	153	160	313
	CONTAMINACION	7	0	7
	Total	160	160	320

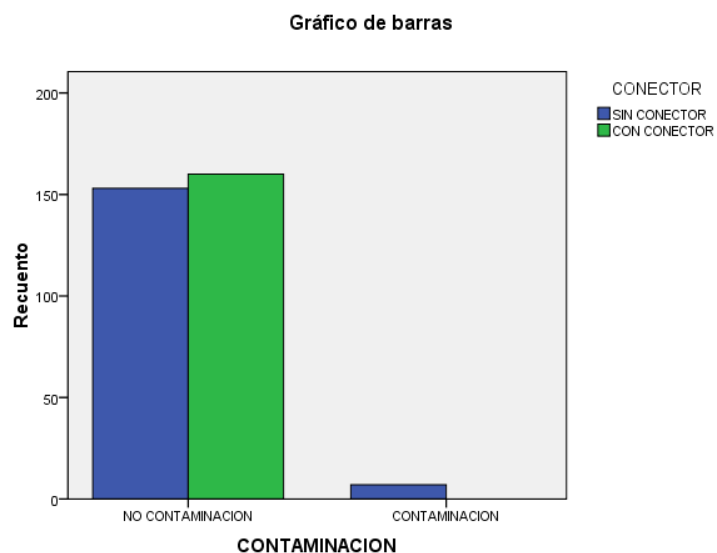
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,157 ^a	1	,007	,015	,007
Corrección por continuidad ^b	5,258	1	,022		
Razón de verosimilitudes	9,861	1	,002		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	7,134	1	,008		
N de casos válidos	320				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Gráfico 1. Gráfica de barras variable principal (contaminación por salpicaduras de las mezclas con conector vs contaminación sin conector)



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el punzón de apoyo y el de anclaje ($p=0,45$).

Tabla 21. Análisis estadístico de la variable cualitativa contaminación por salpicaduras de las mezclas preparadas con punzón de apoyo vs punzón anclaje

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
PUNZON * CONTAMINACION	320	100,0%	0	,0%	320	100,0%

Tabla de contingencia PUNZON * CONTAMINACION

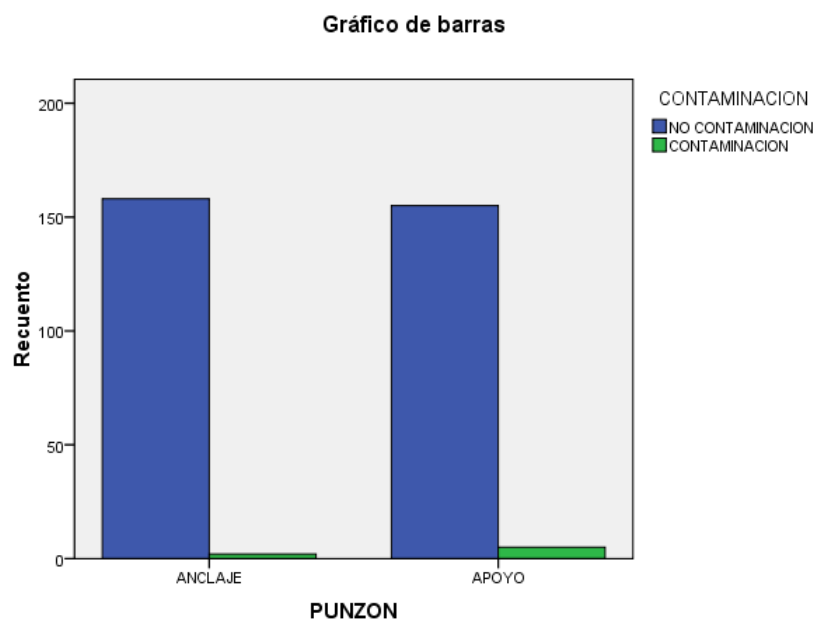
Recuento

		CONTAMINACION		Total
		NO CONTAMINACION	CONTAMINACION	
PUNZON	ANCLAJE	158	2	160
	APOYO	155	5	160
	Total	313	7	320

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,314 ^a	1	,252	,448	,224
Corrección por continuidad ^b	,584	1	,445		
Razón de verosimilitudes	1,357	1	,244		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	1,310	1	,252		
N de casos válidos	320				

Gráfico 2. Gráfica de barras variable cualitativa contaminación por salpicaduras de las mezclas preparadas con punzón de apoyo vs punzón anclaje



Todas las salpicaduras se produjeron antes de introducir la fluoresceína en la bolsa, y por tanto no están en relación con el tipo de conexión de la bolsa.

En cuanto a la contaminación local de los puntos críticos, en todas las preparaciones se produce en algún punto crítico algún tipo de contaminación, sin encontrar diferencias entre las diversas modalidades (tabla 18). Sin embargo si medimos el tamaño de la contaminación en cada punto crítico (punzón, jeringa, bolsa) encontramos que la contaminación en los punzones es muy parecida en las diferentes modalidades, pero la contaminación en el cono la jeringa y en el punto de infusión de la bolsa de infusión es variable dependiendo de la modalidad (tabla 19).

La diferencia de la mediana del tamaño de la contaminación del cono de la jeringa de las mezclas que se han realizado con conector vs las que se han realizado sin conector es de 0,2 cm a favor de la jeringa con conector (el conector está más contaminado), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0,000$). En cuanto a la contaminación del punto crítico de la bolsa, la diferencia de mediana del tamaño de la contaminación del punto de acceso de las bolsas que se han realizado con válvula CLAVE® vs bolsa con luer es de 0,1 cm a favor de la válvula CLAVE® (está más contaminada que la válvula de la bolsa luer), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0,000$).

Tabla 22. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de la contaminación puntos críticos de las mezclas con conector vs contaminación sin conector

Rangos

MEZCLAS		N	Rango promedio	Suma de rangos
CENTIMETROS	SIN CONECTOR	160	129,45	20712,00
	CON CONECTOR	160	191,55	30648,00
	Total	320		

Estadísticos de contraste^a

	CENTIMETROS
U de Mann-Whitney	7832,000
W de Wilcoxon	20712,000
Z	-6,127
Sig. asintót. (bilateral)	,000

Gráfico 3. Diagrama de caja de la variable tamaño contaminación puntos críticos de las mezclas que se prepararon con conector vs sin conector

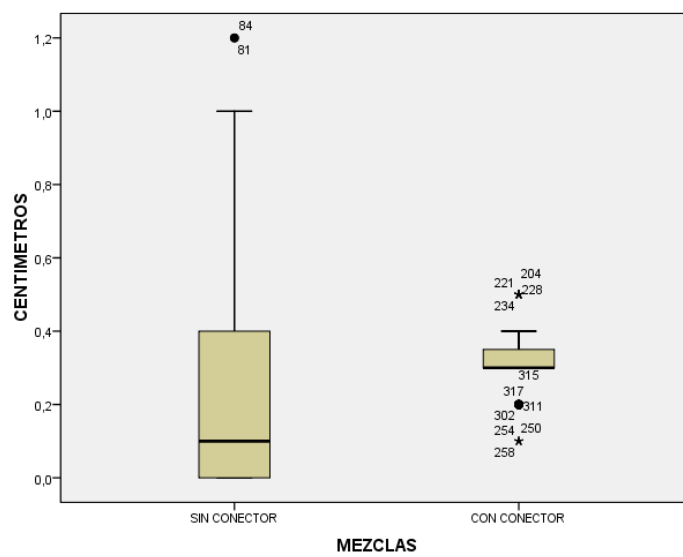


Tabla 23. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de la contaminación puntos críticos de las mezclas con bolsa luer vs bolsa con punzón CLAVE®

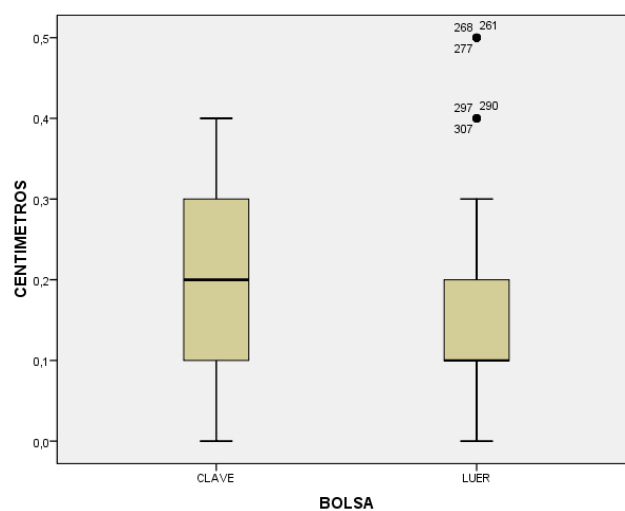
Rangos

BOLSA		N	Rango promedio	Suma de rangos
CENTIMETROS	CLAVE	160	177,93	28468,00
	LUER	160	143,08	22892,00
	Total	320		

Estadísticos de contraste^a

	CENTIMETROS
U de Mann-Whitney	10012,000
W de Wilcoxon	22892,000
Z	-3,485
Sig. asintót. (bilateral)	,000

Gráfico 4. Diagrama de caja de la variable tamaño contaminación puntos críticos de las mezclas que se prepararon con bolsa con punzón clave vs bolsa con conector luer



En la fase de administración no se han encontrado diferencias entre las modalidades que utilizan el sistema valvular ChemoCLAVE® y las que utilizan el sistema valvular en combinación con los sueros Fleboflex® con conexión luer. En todas las ocasiones, tras desconexión de la alargadera una vez simulada la administración, tanto la válvula CLAVE® como la válvula Robersite® del suero dejaban una pequeña gota cuando se ponían en papel de filtro (tabla 16).

Los datos ponen de manifiesto un ligero incremento en el tiempo de preparación cuando se emplea punzón de anclaje vs punzón de apoyo, pero no resulta estadísticamente significativo ($p=0,561$). El incremento en la mediana de tiempo cuando se elabora una mezcla con la válvula CLAVE® en comparación con la preparación con la bolsa luer es de 16 segundos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P=0,000$).

Tabla 24. Prueba de Mann-Whitney de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con punzón anclaje vs punzón anclaje

Estadísticos de contraste ^a		Rangos		
		Segundos		
U de Mann-Whitney		12319,000		
W de Wilcoxon		25199,000		
Z		-,582		
Sig. asintót. (bilateral)		,561		

PUNZON		N	Rango promedio	Suma de rangos
Segundos	PUNZON ANCLAJE	160	163,51	26161,00
	PUNZON APOYO	160	157,49	25199,00
	Total	320		

Gráfico 5. Diagrama de caja de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con punzón anclaje vs punzón apoyo

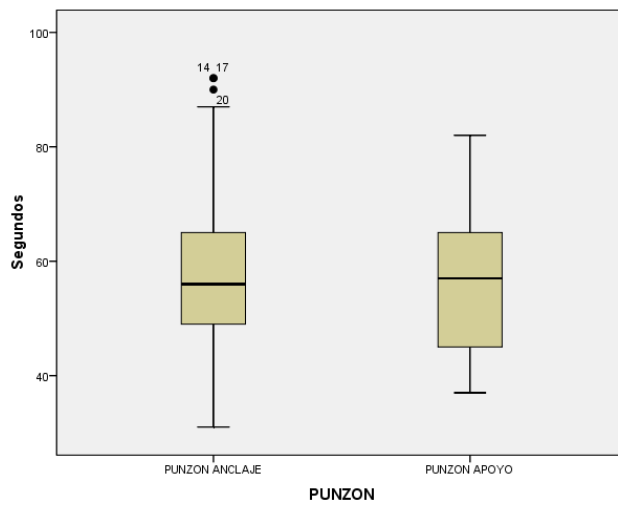


Tabla 25. Prueba de Mann-Whitney de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con bolsa luer vs bolsa con conector CLAVE®

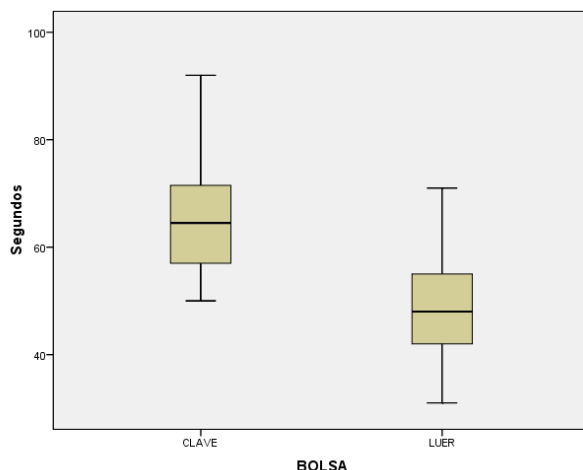
Rangos

	BOLSA	N	Rango promedio	Suma de rangos
Segundos	CLAVE	160	224,40	35903,50
	LUER	160	96,60	15456,50
	Total	320		

Estadísticos de contraste^a

	Segundos
U de Mann-Whitney	2576,500
W de Wilcoxon	15456,500
Z	-12,360
Sig. asintót. (bilateral)	,000

Gráfico 6. Diagrama de caja de la variable tiempo preparación de las mezclas que se prepararon con bolsa luer vs bolsa con conector CLAVE®



La modalidad que ha resultado más eficiente es la modalidad 4 (punzón apoyo, conector y bolsa luer). Estimamos un coste en los sistemas cerrados para la preparación de FP de 6,88 € si se utiliza el sistema valvular combinado con sueros luer, y 7,91 € si se utiliza el sistema valvular ChemoCLAVE® (tabla 15). Por tanto, la introducción de los sueros permite un ahorro de 1,03 € por bolsa.

En resumen y según los resultados de la variable principal, contaminación por salpicaduras durante la elaboración, el conector es un elemento de seguridad imprescindible para evitar salpicaduras. No se ha podido demostrar que el punzón de anclaje sea más seguro que el de apoyo, y el uso de bolsas luer presenta al menos el mismo nivel de seguridad que la utilización de la válvula CLAVE®

4.4 ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON EL SISTEMA VALVULAR DE ICU MEDICAL, SISTEMA ÁRBOL DE BD CON SISTEMAS CONVENCIONALES DE FILTRACIÓN Y EL SISTEMA ÁRBOL DE PHASEAL™

En la tabla 26 se recoge cualitativamente la presencia de contaminación de puntos críticos en la preparación y el tiempo en la preparación en las tres modalidades. En la tabla 27 se detalla con mayor profundidad la contaminación local cuantitativa de los distintos puntos críticos.

Tabla 26. Contaminación y tiempo de los diferentes métodos. El tiempo de preparación se indica con la media y la desviación estándar entre paréntesis

	Modalidad A	Modalidad B	Modalidad C
Contaminación puntos críticos	SI (20/20)	SI (20/20)	NO (0/20)
Media tiempo preparación (segundos)	83,3 (7,5)	88,6 (9,4)	85,4 (6,6)

Modalidad A: Sistema valvular ICU Medical®

Modalidad B: Sistema árbol filtración BD

Modalidad C: Sistema árbol Phaseal™

Tabla 27. Contaminación local en puntos críticos. El tamaño de la contaminación se indica a través de la mediana y los rangos intercuartiles 25-75 entre paréntesis

	Modalidad A	Modalidad B	Modalidad C
Conector de jeringa (cm)	0,40 (0,20-0,50)	0,10 (0,06-0,19)	0,00 (0,00-0,00)
Punzón del vial (cm)	0,10 (0,06-0,20)	0,02 (0,00-0,05)	0,00 (0,00-0,00)
Punzón a bolsa/ válvula transferencia alargadera (cm)	0,08 (0,00-0,20)	0,02 (0,00-0,05)	0,00 (0,00-0,00)

Modalidad A: Sistema valvular ICU Medical®

Modalidad B: Sistema árbol filtración BD

Modalidad C: Sistema árbol Phaseal™

A continuación se presentan los datos estadísticos de la contaminación cualitativa de los puntos críticos de las tres modalidades (tabla 28). No se presenta el análisis estadístico de las salpicaduras porque no se produjeron.

Tabla 28. Análisis estadístico de la variable principal (contaminación cualitativa puntos críticos de las tres modalidades)**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Contaminación preparación * Brazo preparación	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Tabla de contingencia Contaminación preparación * Modalidad

Recuento

	Modalidad			Total
	A	B	C	
Contaminación preparación NO	0	0	20	20
SI	20	20	0	40
Total	20	20	20	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	60,000 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	76,382	2	,000
Asociación lineal por lineal	44,250	1	,000
N de casos válidos	60		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,67.

No se produjo ninguna salpicadura ni derrame en ninguno de los tres brazos durante la elaboración.

En cuanto a la contaminación cualitativa en los puntos críticos durante la preparación, los grupos A y B mostraron contaminación en todas las mezclas que se elaboraron. Con PhaSeal™ no apareció contaminación en ninguna de las mezclas, en ninguno de sus puntos críticos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos A y C ($p < 0,001$) y B y C ($p < 0,001$), no se encontraron diferencias entre los brazos A y B.

Sin embargo, si analizamos el tamaño de la contaminación de puntos críticos durante la preparación se encontró mayor contaminación en el brazo A que en el brazo B en los puntos críticos del conector y el punzón del vial y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En el dispositivo de transferencia a bolsa las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,100$) entre el brazo A y B.

Tabla 29. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de contaminación de los puntos críticos del conector de las tres modalidades

Rangos				
Modalidad		N	Rango promedio	Suma de rangos
CONECTOR	Modalidad A	20	27,83	556,50
	Modalidad B	20	13,18	263,50
	Total	40		

Estadísticos de contraste

	CONECTOR
U de Mann-Whitney	53,500
W de Wilcoxon	263,500
Z	-4,038
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,000 ^a

Rangos

	Modalidad	N	Rango promedio	Suma de rangos
CONECTOR	Modalidad A	20	30,50	610,00
	Modalidad C	20	10,50	210,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste

	CONECTOR
U de Mann-Whitney	,000
W de Wilcoxon	210,000
Z	-5,794
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,000 ^a

Rangos

	Modalidad	N	Rango promedio	Suma de rangos
CONECTOR	Modalidad B	20	30,00	600,00
	Modalidad C	20	11,00	220,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste

	CONECTOR
U de Mann-Whitney	10,000
W de Wilcoxon	220,000
Z	-5,603
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,000 ^a

Gráfico 7. Diagrama de caja de la variable tamaño de contaminación de los puntos críticos del conector de las tres modalidades

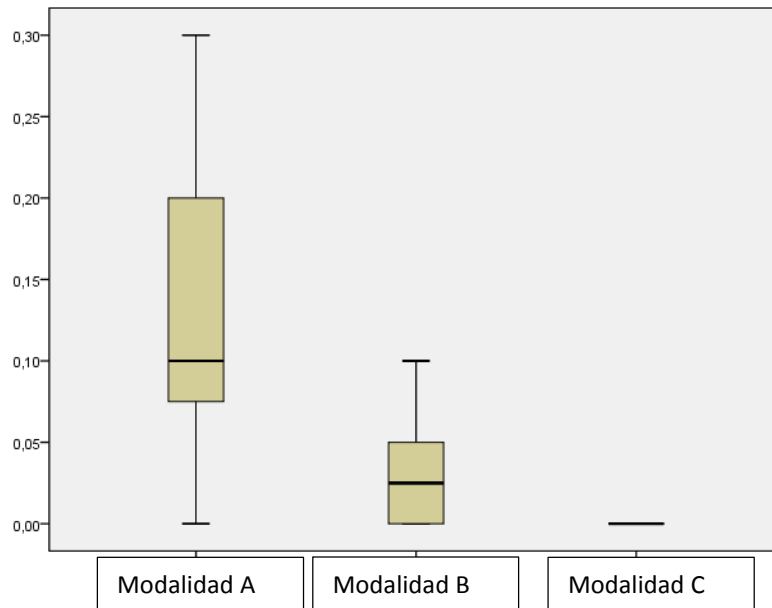


Tabla 30. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de contaminación de los puntos críticos del punzón del vial de las tres modalidades

Rangos

Modalidad		N	Rango promedio	Suma de rangos
VIAL	Modalidad A	20	27,50	550,00
	Modalidad B	20	13,50	270,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste^b

	VIAL
U de Mann-Whitney	60,000
W de Wilcoxon	270,000
Z	-3,905
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,000 ^a

Rangos

	Modalidad	N	Rango promedio	Suma de rangos
VIAL	Modalidad A	20	29,50	590,00
	Modalidad C	20	11,50	230,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste

	VIAL
U de Mann-Whitney	20,000
W de Wilcoxon	230,000
Z	-5,357
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,000 ^a

Rangos

	Modalidad	N	Rango promedio	Suma de rangos
VIAL	Modalidad B	20	25,50	510,00
	Modalidad C	20	15,50	310,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste

	VIAL
U de Mann-Whitney	100,000
W de Wilcoxon	310,000
Z	-3,574
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,006 ^a

Gráfico 8. Diagrama de caja de la variable tamaño de la contaminación de los puntos críticos del punzón del vial de las tres modalidades

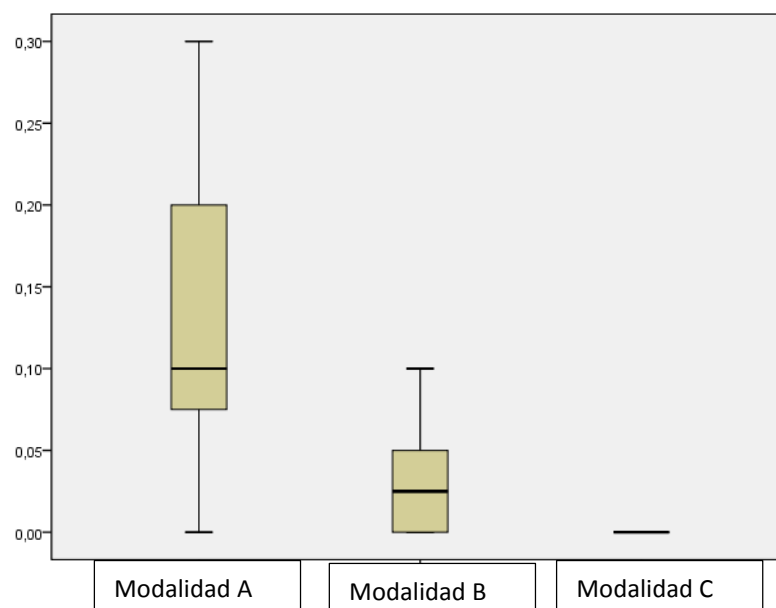


Tabla 31. Prueba de Mann-Whitney de la variable tamaño de la contaminación de los puntos críticos de la bolsa de infusión de las tres modalidades**Rangos**

	Modalidad	N	Rango promedio	Suma de rangos
BOLSA	Modalidad A	20	23,35	467,00
	Modalidad B	20	17,65	353,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste^b

	BOLSA
U de Mann-Whitney	143,000
W de Wilcoxon	353,000
Z	-1,643
Sig. asintót. (bilateral)	,100
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,127 ^a

Rangos

	Modalidad	N	Rango promedio	Suma de rangos
BOLSA	Modalidad A	20	26,00	520,00
	Modalidad C	20	15,00	300,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste^b

	BOLSA
U de Mann-Whitney	90,000
W de Wilcoxon	300,000
Z	-3,783
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,002 ^a

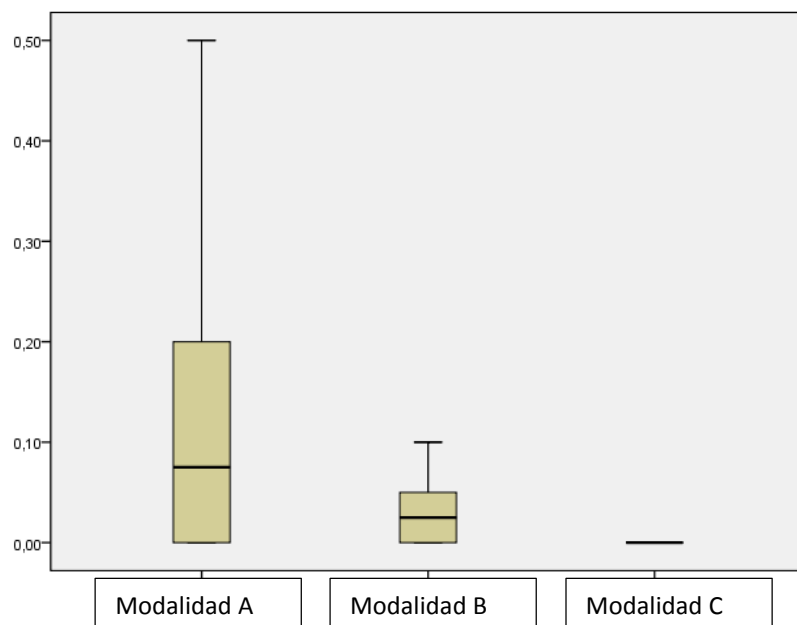
Rangos

	Modalidad	N	Rango promedio	Suma de rangos
BOLSA	Modalidad B	20	25,50	510,00
	Modalidad C	20	15,50	310,00
	Total	40		

Estadísticos de contraste^b

	BOLSA
U de Mann-Whitney	100,000
W de Wilcoxon	310,000
Z	-3,582
Sig. asintót. (bilateral)	,000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,006 ^a

Gráfico 9. Diagrama de caja de la variable tamaño de la contaminación de los puntos críticos de la bolsa de infusión de las tres modalidades



El incremento en la media de tiempo cuando se elabora una mezcla con el brazo B y C respecto al brazo A fue de 5,25 y 2,05 segundos respectivamente, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,058$; $p=0,363$). Entre los brazos B y C las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas ($p=0,219$).

Tabla 32. Prueba t de Student de la variable tiempo de preparación de las tres modalidades

Estadísticos de grupo

Modalidad		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TIEMPO	A	20	83,35	7,492	1,675
	B	20	88,60	9,372	2,096

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior	
TIEMPO Se han asumido varianzas iguales	1,391	,246	-1,957	38	,058	-5,250	2,683	-10,681	,181	
No se han asumido varianzas iguales			-1,957	36,243	,058	-5,250	2,683	-10,690	,190	

Estadísticos de grupo

Modalidad		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TIEMPO	A	20	83,35	7,492	1,675
	C	20	85,40	6,573	1,470

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
									95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior	
TIEMPO	Se han asumido varianzas iguales	,540	,467	-,920	38	,363	-2,050	2,229	-6,562	2,462
	No se han asumido varianzas iguales			-,920	37,366	,364	-2,050	2,229	-6,564	2,464

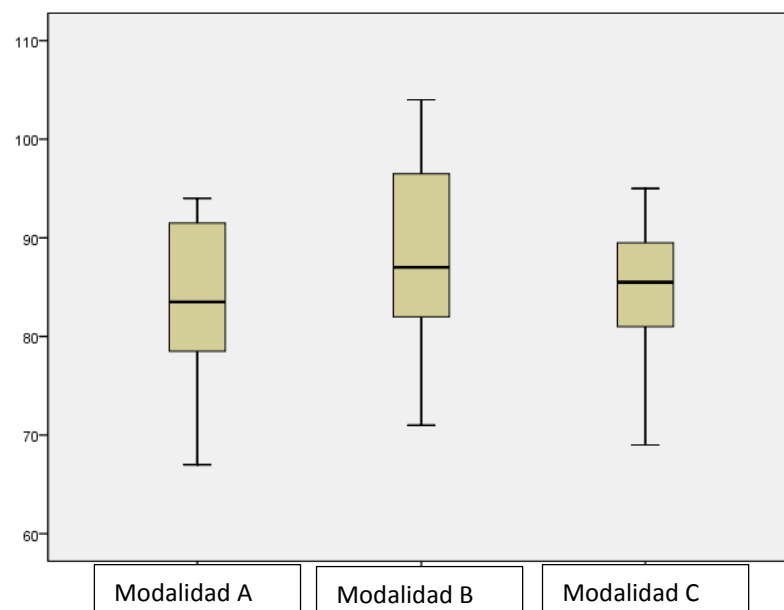
Estadísticos de grupo

Modalidad		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TIEMPO	B	20	88,60	9,372	2,096
	C	20	85,40	6,573	1,470

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
								95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
TIEMPO Se han asumido varianzas iguales	3,514	,069	1,250	38	,219	3,200	2,560	-1,982	8,382
No se han asumido varianzas iguales			1,250	34,050	,220	3,200	2,560	-2,001	8,401

Gráfico 10. Diagrama de caja de la variable tiempo de preparación de las tres modalidades



En resumen y según los resultados de la variable principal, contaminación ambiental (salpicaduras y puntos críticos) durante la preparación, la modalidad C (árbol con PhaSeal™) es el sistema que genera menor contaminación, y por tanto el más seguro.

4.5 VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VALVULAR CON EL SISTEMA CERRADO PHASEAL™.

Los resultados del análisis de Kaplan-Meier de la detección de contaminación de los puntos críticos durante simulación de la administración de fluoresceína con bolsas de distintos volúmenes se muestran en la [tabla 33](#).

En los cuatro estudios realizados con los distintos volúmenes no hubo tiempos censurados, ya que siempre se detectaba contaminación antes de llegar a la bolsa número diez.

Tabla 33. Estimación mediana número de bolsa en la que se detecta contaminación.

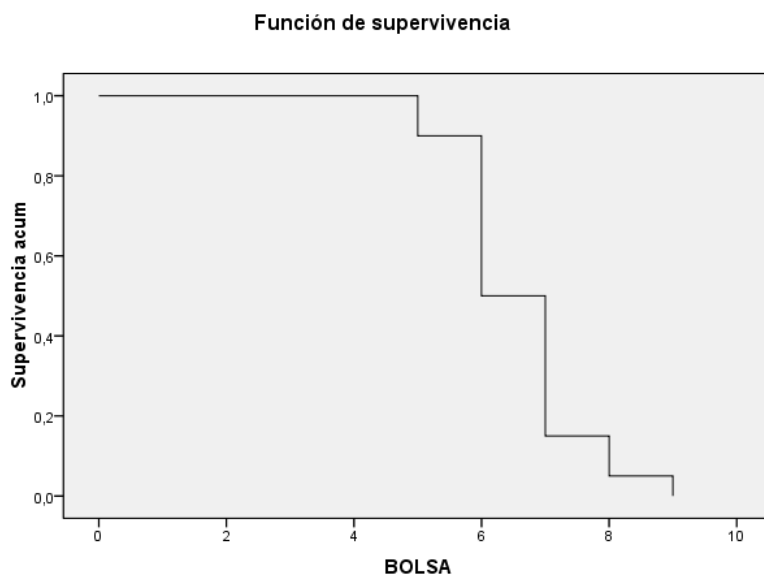
Volúmenes	Mediana bolsa se detecta contaminación (IC95%)
Bolsas 50 mL	6 (5,416-6,584)
Bolsas 100 mL	3 (2,684-3,316)
Bolsas 250 mL	2 ---
Bolsas 500 mL	1 ---

Tabla 34. Estimación mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 50 mL

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
6,600	,222	6,164	7,036	6,000	,298	5,416	6,584

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 11. Función de supervivencia contaminación bolsas 50 mL**Tabla 35. Estimación media y mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 100 mL****Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
3,100	,143	2,819	3,381	3,000	,161	2,684	3,316

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

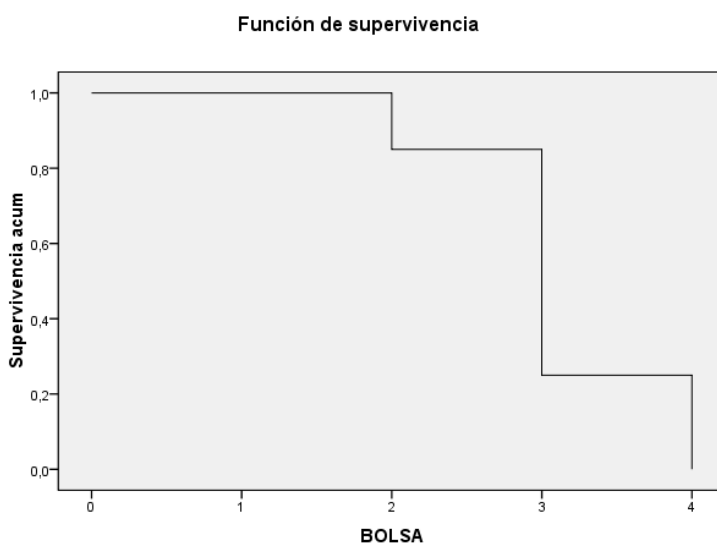
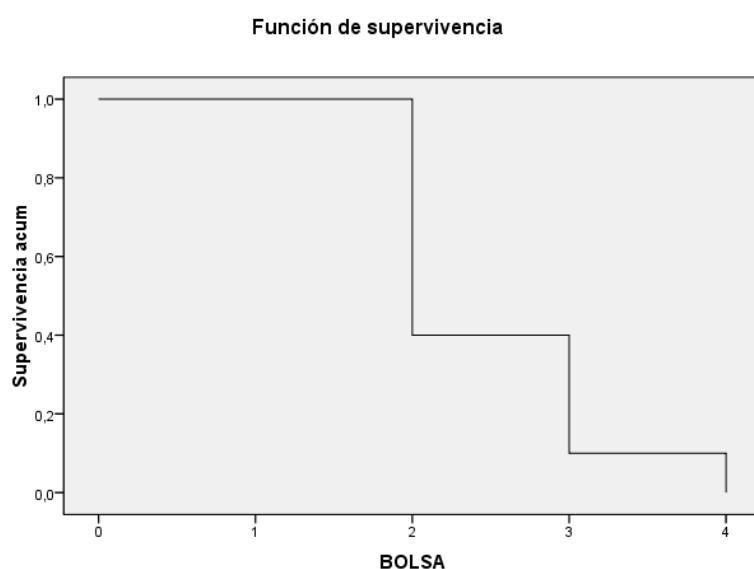
Gráfico 12. Función de supervivencia contaminación bolsas 100 mL

Tabla 36. Estimación media y mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 250 mL**Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

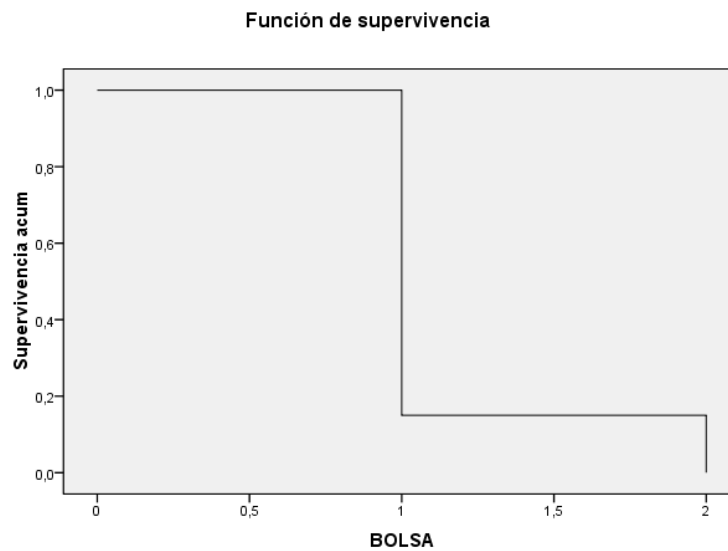
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2,500	,154	2,198	2,802	2,000	.	.	.

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 13. Función de supervivencia contaminación bolsas 250 mL**Tabla 37. Estimación media y mediana número de bolsa hasta aparición de contaminación bolsas 500 mL****Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2,500	,154	2,198	2,802	2,000	.	.	.

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 14. Función de supervivencia contaminación bolsas 500 mL

En resumen, este estudio ha puesto de manifiesto que un sistema como Phaseal™ donde las conexiones son completamente secas en la fase de elaboración, estas dejan de serlo cuando se utilizan dichas conexiones para administrar volúmenes más grandes en procesos sucesivos de conexión y desconexión de bolsas, que es en lo que se basa un sistema de administración valvular.

4.6 ESTUDIO ECONÓMICO DE LAS DIFERENTES MODALIDADES DE SCTM. IMPACTO ECONÓMICO.

En la [tabla 38](#) se presentan los costes de las diferentes modalidades de SCTM

Tabla 38. Coste de un tratamiento con sistema valvular ICU Medical, valvular combinado sueros luer, sistema árbol convencional BD, sistema árbol PhaSeal™

Costes (€)	Sistema valvular ICU Medical	Sistema valvular ICU Medical combinado con sueros Luer	Sistema árbol BD convencional	Sistema árbol combinado con PhaSeal™
Coste punzones/protector	13,6	4,44	4,44	14,9
Coste conector/injector	1,08	0,25	0,25	1,5
Coste punzón a bolsa	8			
Coste alargadera secundaria			3,3	4,45
Alargadera sistema valvular	6,5	6,5		
Sistema de infusión	5,25	5,25		
Árbol integrado			8,42	8,42
Suero	2,14	4,56	4,56	4,56
Total	35,5	21	20,97	33,83

El sistema más económico es el árbol de BD con sus sistemas de preparación de filtración. Si calculamos el coste incremental respecto a este sistema, el sistema valvular de ICU Medical, que es el más caro, supone un incremento por tratamiento de 14,53 €, el sistema valvular combinado con sueros luer es prácticamente igual, con un pequeño incremento de 0,03 €, y el sistema árbol combinado con PhaSeal™ supone un incremento de 12,86 €.

En nuestro hospital en la actualidad tenemos implantado el sistema valvular combinado con los sueros luer. En el año 2016 el, el número de las mezclas de FP parenterales elaboradas en nuestro SFH fue de 51.922 mezclas, de las cuales, 7.737 fueron preparaciones en jeringa y el número de sesiones parenterales de bolsas de infusión se estimó que fue de 19.777 (restando a las sesiones totales las estimadas orales y las preparaciones de jeringa). El coste incremental del sistema árbol PhaSeal™ vs el sistema valvular combinado con sueros luer es de 12,83 €, lo que supondría un impacto presupuestario anual de 253.738,91€.

Además, a partir de Junio 2017, el SFH está asumiendo la elaboración de un grupo de FP del grupo 2 que anteriormente no estaban centralizados: ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetilo y fenitoína. Esto supondrá un incremento importante en el número de mezclas anuales, que estimamos que será de 6.594 mezclas. En el caso de estos tratamientos cada mezcla corresponde a una sesión de administración.

Con estos nuevos tratamientos, el impacto anual de implantar el sistema árbol con PhaSeal™ vs el sistema valvular ICU Medical combinado con los sueros luer sería de 84.601,02 €.

Si tenemos en cuenta ambos tipos de tratamientos, el impacto presupuestario ascendería a 338.339,93 €.

4.7 NORMAS DE UTILIZACIÓN DE LOS SCTM.

Tras la finalización de este trabajo se han elaborado unas normas generales de utilización de los SCTM que se detallan a continuación:

- La utilización de SCTM en la preparación sólo se contempla de forma complementaria a las demás medidas de prevención de riesgos colectivos: técnicas (instalaciones de salas limpias clasificadas y CSB), organizativas (entrenamiento del personal, técnicas adecuadas de manipulación, mantenimiento de las estructuras) e individuales (EPI).
- No se puede garantizar la efectividad de la combinación de diferentes sistemas cerrados de transferencia sin haber realizado estudios que lo avalen.
- Hay que utilizar un punzón o adaptador por cada vial que se utilice en la elaboración de las mezclas. La reutilización de punzones da lugar a una mayor contaminación ambiental.
- Es muy importante utilizar todos los componentes de los distintos sistemas cerrados. En ningún caso debe manipularse una jeringa sin conector, ya que existe el riesgo de salpicadura.
- En la manipulación de determinados FP (ej. paclitaxel, busulfán), hay que evaluar su posible interacción con componentes de los SCTM.
- Es fundamental cumplir los procedimientos de asepsia durante el proceso de elaboración de las mezclas y de desinfección de los accesos venosos durante la administración.

4.8 ALGORITMO DE SELECCIÓN DEL SCTM.

Para seleccionar los SCTM que se van a utilizar en la preparación y administración de FP se ha elaborado un algoritmo en el que se han tenido en cuenta el riesgo de exposición, la seguridad microbiológica del producto, la comodidad y los tiempos que se requieren durante la manipulación así como aspectos económicos. Además, por cuestiones de eficiencia y

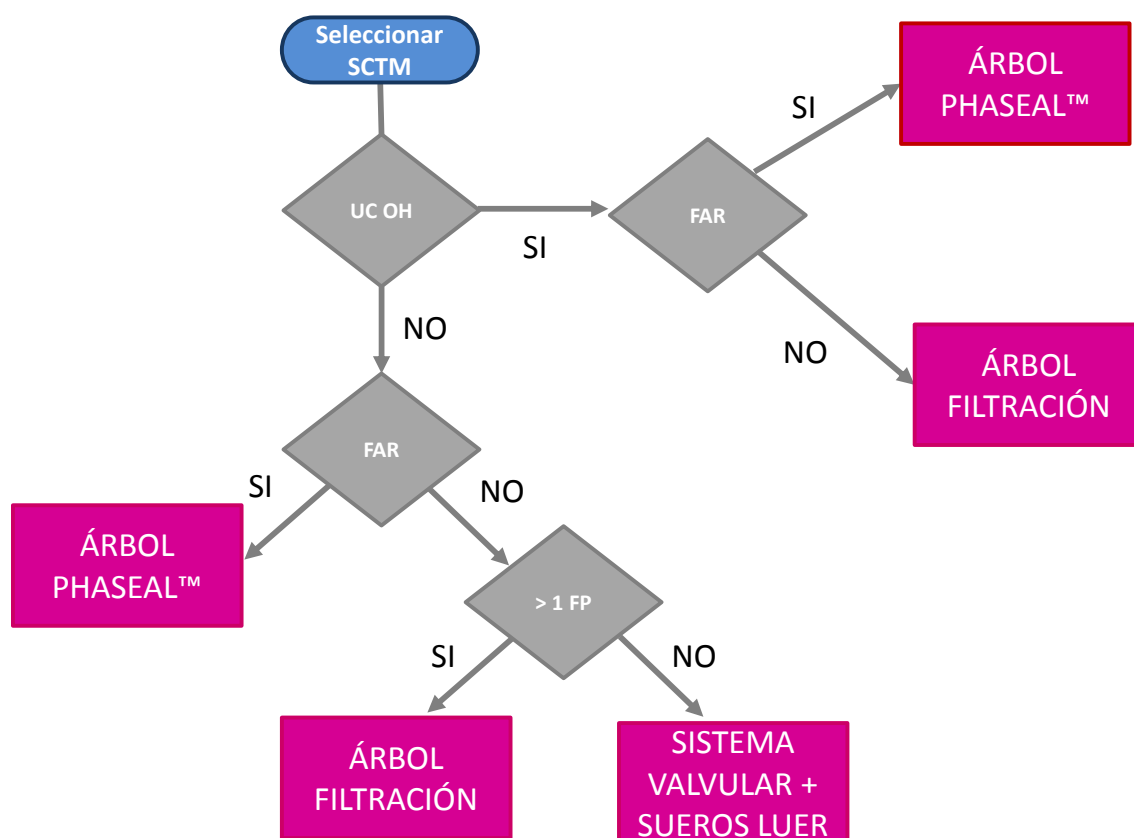
operatividad se ha individualizado la selección a una serie factores de riesgo descritos anteriormente (riesgo intrínseco, unidad clínica en la que se va a administrar y número de fármacos del esquema de tratamiento).

Para la preparación y administración de FP que hemos denominado de alto riesgo (FAR), el sistema más óptimo es el árbol combinado con PhaSeal™. Si ese FAR forma parte de un esquema de quimioterapia con otros fármacos que no están en este grupo de FAR, estos últimos se podrían elaborar con sistemas de filtración convencionales, para administrar con el mismo árbol.

En las unidades oncohematológicas se ha establecido que el riesgo de exposición es mayor que en otras unidades por la gran cantidad de FP que se administran. Por otro lado, los esquemas de quimioterapia habitualmente constan de más de un fármaco y resulta sencillo implantar y dar formación para que utilicen correctamente los árboles de administración. Sin embargo, la gran cantidad de unidades clínicas en las que se puede administrar FP del grupo 2 del INSHT, en muchas de ellas de forma muy esporádica, complica la implantación de los árboles, además estas administraciones son de un solo fármaco y habitualmente no requieren hidratación ni premedicaciones, por lo que la administración con el sistema valvular es más sencilla y práctica. Además, hemos establecido un menor riesgo en las administraciones de esquemas de un solo fármaco. Por tanto, en estas unidades que administran FP del grupo 2 en monoterapia, el sistema valvular de ICU Medical combinado con los sueros Fleboflex® luer son una buena opción. La excepción la constituyen la azatioprina, y la ciclosporina que son IARC 1, para los cuales parece razonable utilizar sistema de árbol combinado con PhaSeal™.

En las unidades oncohematológicas y esquemas con fármacos sin riesgo intrínseco elevado, se propone utilizar el sistema de árbol de BD con sistemas de filtración convencionales, que en la administración probablemente aporta más seguridad. Por cuestiones operativas, y por la mayor frecuencia de exposición en estas unidades, se ha decidido utilizar el árbol independientemente del número de fármacos del esquema. El algoritmo se detalla en la [figura 30](#).

Figura 30. Algoritmo de selección de SCTM en función del riesgo en la administración



UC OH: Unidades clínicas oncohematológicas.

FAR: Fármacos de alto riesgo (carcinogénicos, volátiles y formulados con alcohol).

> 1 FP: Más de un fármaco peligroso

5 DISCUSIÓN

5.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS SISTEMAS CERRADOS

En términos de exposición ocupacional, un FP, se entiende como un agente que contiene algún principio activo cuya toxicidad inherente representa un riesgo para la salud del personal sanitario que va a manipularlo. La peligrosidad de estos medicamentos se comprende según el riesgo químico, en concreto relacionado con la actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica y tóxica sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas, o por tratarse de un nuevo fármaco similar a otros con este tipo de riesgos(18).

Cada vez se está poniendo mayor énfasis en la necesidad de establecer unos protocolos de seguridad de obligado cumplimiento en el manejo de FP y avanzar en la clasificación y estandarización de los productos sanitarios que intervienen en la preparación de estos fármacos, tradicionalmente antineoplásicos, pero cada vez con mayor frecuencia de otras áreas terapéuticas. Mientras tanto, es importante que se avance en el conocimiento de la seguridad asociado al uso de las diferentes modalidades de sistemas cerrados.

El riesgo de exposición a FP es mayor durante la preparación que durante la administración, ya que para conseguir las dosis individualizadas por paciente, se reconstituyen y/o diluyen los fármacos concentrados. En la administración la manipulación es menor, y habitualmente los fármacos llegan diluidos, pero no debemos olvidar que también entraña riesgos potenciales, por tanto en la selección de un SCTM, es importante tener en cuenta tanto los dispositivos que se utilizan en la elaboración, como los de la administración(113).

La creciente puesta en el mercado de dispositivos para manipulación segura de FP obliga a los profesionales sanitarios a actualizarse periódicamente y a conocer las características de los nuevos SCTM de tal manera que permita detectar las ventajas e inconvenientes que presentan frente a los ya disponibles, con el fin de poder implantar en nuestros centros las tecnologías más eficientes y seguras. Para garantizar la seguridad de los profesionales sanitarios que trabajan en la elaboración y administración de FP es imprescindible que los sistemas sanitarios empleen importantes recursos en la utilización de SCTM. Para intentar optimizar dichos recursos es necesario seleccionar SCTM eficaces al menor coste posible. En este sentido, la implicación activa del personal farmacéutico es clave tanto en la correcta selección como en la implantación de los SCTM.

Se ha presentado una exhaustiva revisión bibliográfica de los SCTM comercializados en nuestro país hasta la fecha de finalización de este trabajo. Se han excluidos algunos dispositivos que no tienen ningún tipo de acreditación por la FDA como sistemas cerrados que están escasamente implantados en nuestro país y no disponen de ningún tipo de información que avale su uso. En Estados Unidos, NIOSH está trabajando en desarrollar un protocolo para asegurar la eficacia en la contención de la contaminación de los SCTM(97). En España estamos en un momento de gran expansión del uso de estos dispositivos, y es de esperar que a nivel europeo se empiece a trabajar también en el desarrollo de una regulación específica que permita verificar que estos dispositivos cumplen su función de SCTM.

Puesto que la forma de administración condiciona el tipo de dispositivos necesarios durante el proceso de elaboración de los FP, se ha empezado describiendo en qué consisten las dos modalidades de administración que tenemos disponibles: el sistema árbol, y el sistema valvular(113).

Posteriormente se han descrito los dispositivos necesarios en las distintas fases: reconstitución/dilución, transferencia del fármaco al contenedor y administración(113).

Se ha elaborado una tabla (tabla 15) donde se recogen todas las especificaciones técnicas de los dispositivos en las distintas fases de su utilización. A pesar de que esta tabla nos da una información importante, por sí sola no nos permite hacer una selección, ni del tipo de administración, ni del tipo de SCTM que deberíamos elegir.

También se describe el tipo de válvulas de seguridad que aparecen en los distintos componentes. Es importante señalar, que las clásicas válvulas luer de seguridad (CLAVE®, SmartSite®, Robersite®) no están diseñadas específicamente para su utilización en SCTM. Son las válvulas que habitualmente se venían utilizando en otro tipo de conexiones de administración intravenosa y que se han aprovechado en el diseño de estos dispositivos. En estas válvulas clásicas, lo que se prioriza son aspectos de contaminación microbiológica, no contaminación química. Sin embargo, en la manipulación de FP, aunque la seguridad microbiológica es un aspecto clave, no es tan relevante como en las válvulas que se utilizan en los catéteres endovenosos. El posible mayor riesgo de las válvulas mecánicas vs las de tipo *split septum* no es especialmente relevante tratándose de la administración de FP, ya que los estudios publicados sobre riesgo de infecciones relacionadas con catéter intravascular hacen referencia a conexiones intermitentes durante un tiempo más prolongado. No obstante, no cabe duda que el riesgo de infección será menor cuanto más plana sea la válvula, mejor se pueda desinfectar y

menor sea el espacio muerto. Este aspecto adquiere mayor importancia en la administración a través del sistema valvular, ya que el número de conexiones y desconexiones es mayor que con el árbol de administración en el que no se debe desconectar.

En cuanto a las tres válvulas que utilizan los sistemas con código ONB en nuestro país (PhaSeal™, Equashield® y Tevadaptor®) son específicas de estos tres SCTM, es de suponer que han sido diseñadas para contener la contaminación microbiológica (como viene indicado en sus respectivas descripciones del producto) y también la química. En cuanto a la contaminación química no hay escrita información específica de la válvula, se habla del dispositivo en su conjunto, por tanto es uno de los aspectos que se intentará verificar en los apartados sucesivos, poner de manifiesto la diferencia en las conexiones de las válvulas clásicas vs las de nueva generación con código ONB.

En la selección de SCTM hay que tener en cuenta una serie de factores: el riesgo de exposición, la seguridad microbiológica del producto, la comodidad y los tiempos que se requieren durante la manipulación y los aspectos económicos(113).

Con la revisión bibliográfica lo que hemos podido comprobar es que todos estos dispositivos están evaluados para proteger la contaminación microbiológica del producto, lo que nos permite asegurar la estabilidad microbiológica tanto de los restos del vial con el que se está realizando la elaboración como de los contenedores finales. Este aspecto por tanto no parece clave a la hora de seleccionar el tipo de sistema a elegir. Probablemente esto es debido a que existen unos estándares en relación a la protección microbiológica del producto que se está manipulando con los SCTM para asegurar la protección de los pacientes, sin embargo no disponemos en la actualidad de estándares en la evaluación de la contención de FP para asegurar la seguridad de los trabajadores.

No obstante, lo que sí es muy importante es incidir en la importancia de la desinfección del acceso de la vía venosa siempre que se vaya a usar(146).

En cuanto a las características de los materiales de los SCTM deben cumplir entre otros, el no contener látex ni DEHP en todo el dispositivo que está en contacto con la medicación, además debe asegurarse la compatibilidad de los materiales que lo componen con la medicación que va a ser administrada. Concretamente hay algunos fármacos como paclitaxel que interacciona con DEHP, y busulfán que interacciona con policarbonato.

En este trabajo se va a estudiar en profundidad los aspectos de comodidad, seguridad ambiental y de los profesionales, es decir contaminación química, tiempos de preparación y aspectos

económicos que son los que van a condicionar la selección de SCTM. Por otro lado cada hospital tiene que seleccionar los SCTM que mejor se adapte a sus necesidades, dependiendo fundamentalmente de su carga asistencial y sus peculiaridades.

Desde la aparición de los SCTM, se han convertido en dispositivos clave para asegurar la protección de los profesionales(91,95). Sin duda éste va a ser un aspecto fundamental que influirá de manera decisiva en la contaminación ambiental y en el riesgo de exposición de los manipuladores. Es esencial tener en cuenta que el uso de la CSB no evita que se generen contaminantes durante la manipulación de estos fármacos, por tanto la técnica de manipulación es clave para conseguir minimizar la exposición. En este sentido el tipo de SCTM seleccionado es un factor muy importante en la contaminación que se genera en la preparación. No obstante, no hay que olvidar que hay un conjunto de factores que también van a influir de manera muy importante: las instalaciones donde se realizan las preparaciones de FP (salas limpias y CSB), el mantenimiento adecuado de las instalaciones, el entrenamiento del personal, el EPI, los protocolos de manipulación y los protocolos de descontaminación(154). Por tanto, si queremos asegurar el nivel técnicamente más bajo posible, no podemos descuidar ninguno de estos aspectos(155).

5.2 EVALUACIÓN SISTEMA CERRADO TIPO ÁRBOL, VALVULAR Y SISTEMA VALVULAR COMBINADO CON LOS SUEROS LUER

Después de la revisión bibliográfica se realizó un estudio de evaluación de la comodidad percibida por el personal de enfermería y la seguridad de los distintos dispositivos según sus especificaciones técnicas, de un sistema tipo árbol (BD), valvular (ICU Medical) y valvular combinado con los sueros luer.

En este sentido, el presente trabajo ha demostrado que la introducción del sistema valvular aporta mayor comodidad tanto en la manipulación como en el transporte y administración de los FP(153)

El personal elaborador valora muy positivamente el no tener que purgar una alargadera, ya que esto se traduce en un mayor tiempo de elaboración. Es importante tener en cuenta que nuestro SFH presenta una importante presión asistencial, con un gran número de mezclas que hay que elaborar diariamente en la CSB. Es posible que en centros con una menor carga asistencial este aspecto no sea tan relevante.

En cuanto a los dispositivos que se emplean en la fase de preparación de las mezclas, los punzones de apoyo que se seleccionaron de ICU Medical, pese a que el personal de enfermería los consideró más fáciles de manipular, presentan una mayor probabilidad teórica de desconexión del vial, si bien durante el estudio piloto no se evidenció este riesgo.

Es importante señalar que, aunque reutilizar este tipo de punzones es una práctica extendida, la recomendación es utilizar un punzón por vial, para minimizar la contaminación de superficie, ya que así es como se ha evidenciado en los estudios que demuestran disminución de contaminación de superficie con la utilización de sistemas cerrados, en comparación con la técnica estándar(100,103,109)

La comercialización de los nuevos sueros con conexiones luer presenta importantes ventajas, fundamentalmente relacionadas con la comodidad durante la elaboración de los citostáticos. El tener que introducir punzones en sueros convencionales se traduce en la realización de movimientos repetitivos que pueden aumentar el riesgo ergonómico de los profesionales.

También en el transporte y en la administración se han percibido ventajas de la administración con un sistema valvular. En este estudio no hemos podido poner de manifiesto el riesgo de derrames si accidentalmente no se clampa correctamente el set secundario del suero, ya que como situación accidental que es, sería necesario un tamaño muestral mayor para ponerlo en evidencia. Este riesgo será tanto mayor, cuanto más carga asistencial tenga un determinado SFH.

El personal de enfermería del HDO también valoró positivamente la administración valvular vs el árbol. Probablemente el haber trabajado tradicionalmente con una única línea de administración se asemeje más al sistema valvular que al sistema árbol, en el que hay que hacer numerosos clampados y desclampados para administrar los FP y los sueros de lavado. Es posible que con el sistema árbol, aunque tampoco lo hemos podido poner de manifiesto, el riesgo de errores sea mayor. Otro aspecto a tener en cuenta es la percepción de los pacientes, que en este estudio no se ha tenido en cuenta, pero es probable, que una vez montado el árbol con todos los fármacos a la vez produzca en los pacientes un efecto negativo, además de la incomodidad y la dificultad en la movilidad, algo que enfermería si pudo constatar.

Una limitación que presenta este estudio es que únicamente se han tenido en cuenta los aspectos teóricos relacionados con la seguridad, analizados en la revisión bibliográfica. En este sentido, pese a que tanto los sistemas tipo árbol como los sistemas valvulares son modalidades aceptadas como SCTM en nuestro país, el método de administración con los sistemas tipo árbol, en los que nunca se realizan desconexiones de los envases, hace que algunos profesionales

probablemente perciban la administración con estos dispositivos como más segura. No obstante, no se ha podido constatar de un modo objetivo si al realizar conexiones y desconexiones durante la administración con el sistema valvular, la exposición ambiental de los FP o el riesgo de contaminación microbiológica se incrementa. Sería necesario diseñar nuevos estudios que demuestren que el uso de sistemas en los que hay conexiones y desconexiones es tan seguro, desde el punto de vista de la exposición del manipulador, como el uso de los sistemas tipo árbol en los que los fármacos no se desconectan del sistema de administración.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en el sistema valvular, es la potencial contaminación microbiológica que se puede producir durante las distintas conexiones(147,149). En relación a esto, tiene una gran importancia la limpieza de las válvulas de seguridad según el procedimiento establecido en cada centro. Este punto adquiere todavía mayor relevancia, teniendo en cuenta que el paciente oncológico es muy susceptible a adquirir infecciones nosocomiales, y sería de gran interés evaluar este potencial riesgo microbiológico en comparación con los sistemas tipo árbol y comprobar si realmente se cumplen los procedimientos de desinfección de los accesos venosos.

No cabe duda de que la implantación de este tipo de sistemas incrementa sustancialmente el nivel de seguridad con el que se trabajaba, tanto en el SFH durante la preparación y transporte de los FP, como en HDO durante la administración.

Sin embargo, hay que ser conscientes del impacto económico incremental que puede tener en nuestros centros la adquisición de esta tecnología y tratar de seleccionar el dispositivo más coste-efectivo sin menoscabo del nivel de seguridad que debe garantizarse a los profesionales sanitarios.

En este sentido, **la opción seleccionada en nuestro centro tras la realización de este estudio, que combina los sueros con conexión luer y válvula de seguridad con el sistema valvular de ICU Medical ha sido el sistema mejor valorado por los usuarios en relación a la comodidad,** con el mismo nivel de seguridad teórico y se ha traducido en un importante ahorro económico respecto a la situación que implicaría utilizar el sistema valvular de manera independiente. No obstante, es necesario poner en marcha nuevos estudios que pongan de manifiesto que esta opción es tan segura como la utilización de componentes de sistemas cerrados diseñados específicamente para la preparación y administración de FP.

5.3 ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON DIFERENTES VARIANTES DE SCTM VALVULARES

Posteriormente al estudio de evaluación de preferencias y valoración de aspectos teóricos de seguridad se realizó un estudio experimental con diferentes modalidades del sistema valvular con la finalidad de seleccionar la combinación de componentes más segura. Se seleccionó el sistema valvular porque fue el sistema de administración preferido por el personal de enfermería tanto elaborador, como el personal que administra los tratamientos en el HDO.

Hay muy pocos estudios publicados en los que se mida la contaminación durante la administración, pero como ya señalé anteriormente no se puede desligar la preparación de la administración, ya que tenemos que velar por la seguridad a lo largo de todo el proceso.

Tradicionalmente se le ha concedido mucha importancia a la contaminación que se genera en la fase de elaboración de los fármacos. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la contaminación alcanza a las zonas del hospital donde se administran estos fármacos(75).

Para poder valorar adecuadamente los SCTM, sería necesario establecer unos criterios que permitieran determinar que un sistema cerrado es eficaz. A pesar de que sería ideal que pudieran contener de forma absoluta la contaminación, es bastante improbable que esto sea factible, y por tanto se debería aceptar un límite tan bajo como sea razonable alcanzar(71).

Al no estar estandarizada la evaluación de los sistemas cerrados en relación a la disminución de la contaminación, en la actualidad, no hay recomendaciones sobre cuál hay que usar(71).

La evaluación de la seguridad durante la administración es todavía un aspecto mucho menos estudiado que la seguridad en la preparación de FP. Sería necesario realizar estudios que garanticen la seguridad con los diferentes tipos de sistemas cerrados de administración disponibles durante todo el proceso desde la elaboración de los FP hasta la administración. En este estudio se han tenido en cuenta ambos aspectos.

Nuestro estudio se ha realizado con fluoresceína, un marcador que a pesar de no considerarse un método demasiado sensible, es útil para detectar contaminación y formación de gotas durante la manipulación, y es un método sencillo y barato que se utiliza como un primer paso para detectar fácilmente qué sistemas no son cerrados. Además la fluoresceína, al contrario que otros marcadores, no causa daños al manipulador(105).

Se consideraron dos tipos de contaminación ambiental:

1. Contaminación de los puntos críticos de conexión (septum válvula del punzón del vial, cono jeringa con o sin conector y válvula del punzón a bolsa de infusión o válvula de bolsa de infusión con conexión luer). Se considera una contaminación local de menor riesgo (108). Tras simulación de la administración se estudió también la contaminación de los puntos críticos.

2. Contaminación causada por salpicadura que se detecta en cualquier otro punto distinto a los puntos críticos: vial, guantes del manipulador, superficie de trabajo, etc. Se considera una contaminación más extensa y variable y por tanto, de más difícil control(108).

La variable principal fue la detección cualitativa de contaminación ambiental debida a salpicaduras mediante luz UV y fluoresceína cuando se compararon los grupos que utilizaron conector vs los que no utilizaron conector.

El estudio pone de manifiesto que el uso del conector Spiros® es fundamental para que el sistema lo consideremos completamente cerrado. Aunque el número de salpicaduras es bajo a pesar de no usar el conector, es importante concienciarse de la importancia de trabajar en las mejores condiciones posibles para minimizar el riesgo de exposición e intentar alcanzar ese nivel técnicamente más bajo posible.

No se ha visto que el uso de punzón de apoyo determine mayor riesgo de contaminación por salpicaduras que el uso de punzón de anclaje, y por tanto no hemos podido objetivar la mayor seguridad teórica del uso de punzones de anclaje, no se ha producido ningún desplazamiento accidental del punzón de apoyo que dé lugar a derrames o salpicaduras. En el estudio se utilizó un punzón por vial, y no se reutilizaron en ningún momento para optimizar su utilización. Es de esperar que el riesgo de salpicaduras se incremente notablemente en el caso de que se reutilicen. Esta es una de las ventajas de los punzones con anclaje, al quedar anclados al vial, no se pueden reutilizar.

En cuanto a la utilización de los sueros Fleboflex® Luer durante la preparación de las mezclas en lugar del punzón a bolsa con la válvula CLAVE®, ha resultado igualmente seguro, ya que no se incrementó el riesgo de salpicaduras. Además, su uso se ha traducido en un menor tiempo de preparación de la mezcla. No obstante, en nuestro estudio se ha puesto de manifiesto la importancia de pasar una gasa por la válvula de seguridad antes de sacarlo de la CSB, ya que al igual que en el caso de la válvula CLAVE® de ICU Medical, habitualmente queda una pequeña cantidad de fluoresceína en la superficie.

Al igual que había sucedido en el estudio anterior, el uso de los sueros con conexión luer fueron valorados muy positivamente en relación a la facilidad en la manipulación, ya que se evitan los movimientos repetitivos que supone introducir el punzón a la bolsa. Otra ventaja es que la válvula de seguridad de los sueros permiten un flujo de inyección más elevado(153).

En el estudio de contaminación de puntos críticos se ha puesto de manifiesto que las conexiones de estos sistemas no son totalmente secas. La presencia de conector incrementa la contaminación en comparación con la jeringa sin conector (pero disminuye riesgo de salpicaduras), y el conector CLAVE® también incrementa muy ligeramente la contaminación en comparación con la bolsa luer. No obstante hay que tener en cuenta que el error de medida de esta contaminación puede ser mayor que las diferencias encontradas, y por tanto hay que interpretar estos resultados con mucha cautela. Además, en este estudio, la contaminación de puntos críticos es un objetivo secundario.

En la simulación de administración, **no se han encontrado diferencias entre usar el sistema ChemoCLAVE® y el sistema combinado con sueros luer.** En ambos sistemas queda un mínimo residuo adherido a la válvula tras la desconexión del sistema valvular. Dicha contaminación local, se considera de menor riesgo que la probabilidad de que se produzcan derrames o salpicaduras durante la preparación o la administración de FP(109).

En el sistema ChemoCLAVE® el conector Spiros® de la alargadera crea un vacío al desconectar, sellando y cerrando el sistema automáticamente. Ha demostrado que ocasionalmente retiene un volumen residual de menos de 0,07 µL en la punta del conector(156). A pesar que la utilización de los sueros luer Fleboflex® Luer no cuenta con estudios específicos que avalen su uso en la preparación y administración de citostáticos, en nuestro estudio hemos evidenciado que la seguridad para los manipuladores de FP parece ser similar al sistema ChemoCLAVE® y su uso se traduce en un ahorro económico considerable y en un menor tiempo necesario para la elaboración de las mezclas.

Según nuestro estudio, ninguno de estos sistemas podemos considerarlos como sistemas totalmente cerrados, ya que se ha evidenciado que las conexiones no son completamente secas ni en la fase de elaboración ni en la fase de administración, si bien no hay riesgo de salpicaduras cuando se trabaja con conector en la fase de elaboración, ni tampoco en las desconexiones en la fase de administración. El sistema valvular de ICU Medical combinado con los sueros luer es un sistema cómodo y eficiente, pero es necesario seguir trabajando en mejorar la seguridad de los manipuladores de FP con el uso de estos sistemas. Para ello, es importante

continuar realizando estudios de contaminación de los diferentes SCTM disponibles en el mercado que nos permitan seleccionar los más seguros y eficientes.

5.4 ESTUDIO COMPARATIVO DE ELABORACIÓN DE MEZCLAS DE FLUORESCÉINA CON EL SISTEMA VALVULAR DE ICU MEDICAL, SISTEMA ÁRBOL DE BD CON SISTEMAS CONVENCIONALES DE FILTRACIÓN Y EL SISTEMA ÁRBOL DE PHASEAL™

Tras el estudio experimental con varias modalidades del sistema valvular, y la confirmación de contaminación en los puntos críticos nos propusimos comparar la contaminación del sistema valvular de ICU Medical con sistemas de administración con árbol.

En España, a pesar de que hay disponibles SCTM con el código ONB de la FDA, lo que está ampliamente extendido es el uso de SCTM de filtración(75,111).

No hay estudios que hayan estudiado la combinación de un sistema árbol con PhaSeal™ que abarque tanto la preparación como la administración, ni hay datos con la alargadera luer de BD y el conector Phaseal™.

En nuestro país, están muy extendidos los sistemas de administración de árbol en los que se conectan a través de válvulas de seguridad los diferentes FP a un árbol de administración. El sistema se considera cerrado ya que las bolsas no se vuelven a desconectar al finalizar la infusión. Los fármacos se preparan en la CSB, y se adicionan a la bolsa a través de una válvula de seguridad después de que la alargadera se haya purgado con suero limpio. Para considerar el sistema completamente cerrado, el punto crítico del sistema por el que se adiciona el fármaco debe estar libre de contaminación.

El otro sistema de administración que se usa frecuentemente en nuestro país es el sistema valvular ChemoCLAVE®. Se trata de un sistema de administración que conecta una a una las diferentes mezclas que conforman el tratamiento del paciente, mediante conexiones y desconexiones. El FP se envía elaborado desde el SF en una bolsa con un punzón que no es necesario purgar y que se conecta en la unidad de enfermería a una alargadera a través de una conexión cerrada luer tipo macho (Spiros®) con la válvula CLAVE® del punzón a bolsa. Esta alargadera, a su vez, se conecta con el sistema de administración de bomba disponible en el hospital mediante su ajuste irreversible al punzón del sistema de infusión(153). En el estudio anterior ya habíamos puesto de manifiesto que esta administración no se puede considerar cerrada, ya que la conexión de la válvula CLAVE® de la bolsa y el conector Spiros® de la alargadera no es seca(112).

En el estudio de contaminación de puntos críticos se ha evidenciado que hay contaminación de dichos puntos durante la preparación con el sistema ChemoCLAVE® y con el sistema que utiliza Texium® y SmartSite®. No se detectó contaminación con PhaSeal™, cuyas conexiones han resultado completamente secas, y es el único que sale sin contaminación visible de la CSB.

En el análisis cuantitativo, se ha demostrado que el sistema con el árbol de BD y los sistemas de filtración (Texium® y SmartSite®) está menos contaminado en los puntos críticos del conector y del punzón a vial que el sistema ChemoCLAVE®. Esto es consistente con un estudio previo realizado con fluoresceína(157). En el punto de transferencia a la bolsa de infusión hay más contaminación en la válvula CLAVE® que en la válvula SmartSite®, pero no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre estos dos brazos.

En cuanto a los tiempos de elaboración, el que menor tiempo requirió fue el sistema con ChemoCLAVE®, en el que no es necesario purgar un sistema. No obstante, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a que a pesar de requerir purga, la alargadera con conector luer de las dos modalidades con árbol facilita más la conexión con el suero que el punzón convencional. En el estudio de preferencias del personal manipulador, se comprobó que las conexiones luer eran preferidas a las conexiones convencionales ya que se disminuye el riesgo de lesiones mecánicas y facilitan la manipulación(153). Entre los dos brazos con árbol no se detectaron diferencias en el tiempo de preparación de la mezcla, probablemente porque a pesar de que el sistema de filtración con Texium® y SmartSite® es más sencillo, ofrece mayor resistencia al flujo que el sistema de PhaSeal™. Uno de los inconvenientes de PhaSeal™ es que hay que introducir aire en el caso de viales líquidos, y tiene una llave de tres pasos que complica la preparación de las mezclas, sin embargo en este estudio no se ha podido constatar que esto se traduzca en un mayor tiempo de elaboración comparativamente con las otras combinaciones.

La utilización de filtros para conseguir el equilibrio de presiones en los transvases de FP es muy discutida en relación a su capacidad para un filtrado realmente efectivo del aerosol contenido en el aire que es enviado al exterior del sistema(95). En nuestra opinión, **lo que es todavía más relevante es que las conexiones de estos sistemas de filtración no son secas, y por tanto esto se traduce en contaminación ambiental en la CSB, que probablemente se extienda fuera de la misma.**

Se le ha dado mucha importancia a la contención de los vapores durante la elaboración de FP a través de los SCTM, siendo este punto importante para que un SCTM sea considerado como tal por NIOSH(11).

Hay escasa bibliografía respecto a los vapores que se producen en la manipulación de los FP, y el riesgo que realmente suponen para los manipuladores. El único estudio publicado que aclara algo sobre este punto es un estudio que realizó Connor en el año 2000(110). En este trabajo se evaluó la capacidad de los agentes antineoplásicos mutagénicos para vaporizarse a temperatura ambiente, 23 grados centígrados (C°) y 37 grados C°. Se utilizó un ensayo de mutagenicidad bacteriana para determinar la mutagenicidad de estos agentes en la fase de vapor. Las placas abiertas de bacterias se expusieron a cantidades variables de soluciones de fármaco en recipientes de vidrio sellados durante 24 horas. Las soluciones de fármaco se prepararon tal y como se prepararía el tratamiento del paciente y se ensayaron a 0,25, 0,5 y 1,0 mL de cada solución de fármaco por 10 L de aire. Después de la exposición, las placas expuestas a 23 grados C° se incubaron 48 h adicionales a 37 grados C° para permitir la expresión de mutaciones. La carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa y mecloretamina demostraron vaporización a 37 grados C°. La carmustina y la mecloretamina también demostraron una vaporización significativa a 23 grados C°, mientras que la ciclofosfamida demostró un 50% de aumento en las mutaciones a esta temperatura. Además, la azida de sodio, un mutágeno conocido utilizado como control, también era mutagénico como vapor a ambas temperaturas. La doxorubicina, cisplatino, etopósido, 5-fluorouracilo y mitomicina no se detectaron como vaporización en este ensayo. El estudio encontró que la vaporización de soluciones estándar de algunos agentes antineoplásicos es posible a temperatura ambiente y aumenta a medida que aumenta la temperatura. Los autores de este estudio concluyen que la vaporización de los agentes antineoplásicos puede presentar una vía adicional de exposición a los trabajadores sanitarios por inhalación.

Por tanto, la mayoría de los citostáticos estudiados, con excepción de la carmustina y la mecloretamina, presentan presiones de vapor extraordinariamente bajas, inferiores a 5 mPa(106). La mecloretamina, un agente alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas se utilizaba junto a otros medicamentos en regímenes de tratamiento combinado para el linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, pero en la actualidad está en desuso. Por tanto el problema de los vapores se restringe a un número limitado de FP, la carmustina, fármaco que se utiliza en la actualidad para el acondicionamiento de trasplantes, y quizá, aunque en menor medida a la ciclofosfamida, que se utiliza en gran cantidad de esquemas de quimioterapia e indicaciones.

Es posible que los sistemas de igualación de presiones que utilizan los SCTM de filtración sean válidos para la mayoría de los FP que no están a temperatura ambiente en estado de vapor. El problema de contaminación se produce por la utilización de conexiones que no son secas más que por el posible escape de vapores de los FP.

Debido a la importancia de asegurarse que el sistema cerrado escogido sea capaz de contener los FP desde la reconstitución hasta la administración(158), es de vital importancia que durante la elaboración se utilicen sistemas con conexiones secas, de tal manera que las bolsas de FP salgan de la CSB sin contaminación, y que la administración se realice con un sistema realmente cerrado.

En nuestro estudio, la combinación del sistema PhaSeal™ junto con la alargadera luer de BD para administrar FP en un árbol de administración ha demostrado ser el sistema con menor nivel de contaminación en el proceso de elaboración y menor riesgo durante la administración.

Aunque no se ha estudiado específicamente la fase de administración, es evidentemente que en el sistema ChemoCLAVE® hay contaminación de los puntos críticos en las desconexiones durante la administración como se puso de manifiesto anteriormente. En los sistemas tipo árbol, puesto que una vez que se conecta no se vuelven a desconectar, no tiene sentido realizar el estudio de contaminación de puntos críticos durante la administración.

La contaminación durante la administración no solo va a depender de la contaminación que se produzca durante la administración, también va a venir condicionada por la contaminación que contengan los contenedores finales de los FP. En este sentido cuanto menor contaminación se genere en la elaboración en la CSB, menor riesgo de contaminación de los contenedores.

En este estudio se ha puesto de manifiesto que el único sistema en el que las conexiones son totalmente secas es PhaSeal™. Tanto la válvula CLAVE® del sistema valvular como la válvula SmartSite® de la alargadera BD están contaminadas, y por tanto es probable que las bolsas de infusión salgan contaminadas, a menos que se limpien antes de salir de la CSB, práctica que tampoco está claramente recomendada.

Únicamente hay publicado un estudio que compara la contaminación de PhaSeal™ con sistemas de filtración, ChemoCLAVE® y Tevadaptor® mediante un estudio de simulación de laboratorio con ^{99m}Tc (en forma de pertechnetato sódico)(159). Se comparó la radioactividad en el muestreo de los tres sistemas. Se realizaron 15 muestras en cada uno de los 9 centros participantes. Se

cargaron 6 mL de la solución en la jeringa, a través de los adaptadores al vial. Se desconectó la jeringa, y se muestrearon los conectores de la jeringa, y los punzones del vial con una torunda de algodón con alcohol. Se detectaron diferencias en el control de radioactividad, siendo ChemoCLAVE® el que obtuvo una media más alta. Se obtuvieron diferencias en las fugas, siendo la media geométrica más baja con PhaSeal™, seguido de Tevadaptor® y ChemoCLAVE®. El estudio está limitado a la conexión entre el vial y la jeringa. La metodología del muestreo requiere tocar las membranas de conexión. La membrana del acceso a vial de PhaSeal™ está más inaccesible, y por tanto es más difícil de alcanzar, lo que podría haber afectado a los resultados. Esta limitación no afecta a los resultados de nuestro estudio porque no se detectó contaminación en el conector PhaSeal™, y los resultados coinciden con los del estudio de De Ausen, ChemoCLAVE® da lugar a un mayor nivel de contaminación que PhaSeal™.

Tevadaptor® al igual que PhaSeal™ tiene el código ONB de la FDA, es un SCTM que consiste en un sistema de doble filtración con una matriz de carbono activado que retiene los fármacos y un filtro hidrofóbico de 0,2 µm con una membrana esterilizante que permite la retención de materiales a través de filtración, impactación, interacciones electrostáticas y adsorción. Al igual que con otros sistemas de filtración, el aire estéril entra al sistema para ecualizar la presión negativa resultante de la extracción de fármaco(160). En nuestro estudio no hemos incluido Tevadaptor®, ni Equashield®, los otros dos sistemas con código ONB disponibles en nuestro país, que es de esperar que en estudios de contaminación con fluoresceína serían similares a PhaSeal™ ya que disponen de conexiones secas.

5.5 VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN VALVULAR CON EL SISTEMA CERRADO PHASEAL™

Dado que los estudios previos han puesto de manifiesto que el sistema valvular de ICU Medical produce contaminación en los puntos críticos durante la administración, y sin embargo es el sistema seleccionado para su implantación en el hospital por su comodidad y aparente seguridad en cuanto a ausencia de derrames, se pretende validar un sistema de administración valvular con un sistema con código ONB, cuyas conexiones han demostrado ser secas al menos, durante la preparación.

Por tanto, se planteó validar un sistema de administración valvular con PhaSeal™, aprovechando que presenta unas conexiones que ya hemos demostrado que son secas en el proceso de preparación. El inyector PhaSeal™ está acreditado por el fabricante para ser utilizado durante 10 veces, y queríamos comprobar si dicho inyector se podría utilizar para la administración de

volúmenes crecientes de soluciones de FP, con conexiones y desconexiones durante todo el proceso de administración del tratamiento (base de la administración de FP con sistemas valvulares).

El sistema valvular presenta las ventajas de mayor comodidad en la elaboración ya que no hay que purgar una alargadera, en el transporte hay menor riesgo de derrames accidentales, y la administración es más sencilla que con el árbol de administración(153).™

El sistema de administración valvular es especialmente interesante para las unidades donde administran FP del grupo 2 del INSHT, fármacos no antineoplásicos. Hay numerosas unidades en el hospital que administran estos fármacos y no están familiarizados con la administración de quimioterapia ni con los árboles de administración. Los árboles están pensados para los esquemas antineoplásicos con múltiples FP, y no se adaptan a las necesidades de las unidades que tienen que administrar los FP del grupo 2. Estos esquemas de un solo fármaco los hacen más apropiados para un sistema valvular que para un árbol.

En el sistema valvular PhaSeal™ aparece contaminación en los puntos críticos del inyector y el conector con relativamente poco volumen, y conexiones, lo que impide validar este sistema como totalmente seco. Por tanto, no ofrece ventajas frente al sistema valvular de ICU Medical combinado con los sueros Fleboflex® luer de Grifols.

Es probable que los inyectores de SCTM con membranas secas estén diseñados para la transferencia de pequeños volúmenes de fármacos durante la preparación, no para administrar los volúmenes necesarios en este tipo de tratamientos.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los tratamientos con FP del grupo 2 de INSHT se realizan con sueros de 250 mL y que es necesario previamente purgar el sistema con suero limpio, y posteriormente también para que las conexiones y desconexiones del sistema a la vía del paciente sean de seguridad, este sistema no se mantendría totalmente seco durante el proceso de administración.

Posteriormente a la validación de este sistema valvular con PhaSeal™ se comercializó en España un sistema de administración valvular de Equashield® El conector luer lock macho de Equashield® se coloca en una bolsa de suero luer y el conector luer hembra en una alargadera universal que se une al sistema de administración permitiendo conexiones y desconexiones de seguridad. No obstante, no hay ningún estudio o certificación que acrediten este tipo de administración, por lo que sería conveniente realizar estudios para verificarlo.

5.6 ESTUDIO ECONÓMICO DE LAS DIFERENTES MODALIDADES DE SCTM. IMPACTO ECONÓMICO.

Incluso sin haber tenido en cuenta el coste que supondría añadir un punzón a cada bolsa de las hidrataciones y premedicaciones, ya que asumimos que para este fin se utilizarían bolsas con conexiones luer, el coste del sistema valvular de ICU Medical es el sistema de preparación y administración más costoso de los 4 que hemos estudiado. El sistema con árbol combinado con PhaSeal™, que se ha mostrado como el más seguro tanto durante la preparación como la administración es algo más económico que el sistema valvular de ICU Medical.

El sistema más económico es el sistema árbol de BD, combinado con los sistemas de filtración, con un coste muy similar al sistema valvular de ICU Medical combinado con los sueros luer.

Por tanto, **el sistema que claramente es menos eficiente es el sistema valvular de ICU Medical**, ya que presenta un alto coste, y un nivel de contaminación muy superior al sistema de árbol combinado con PhaSeal™. Para calcular el coste del sistema valvular de ICU Medical se han tomado los costes de los punzones de Hospira que presentan anclaje. Esta decisión se ha tomado por dos motivos: el primero es la bajada de precio que han sufrido los punzones de anclaje probablemente debido a que han penetrado más en el mercado que los de apoyo, y el segundo motivo es que al quedar anclado al vial permiten que la conservación de los restos sea más adecuada. También suponen un menor riesgo de reutilización de punzones, práctica que está totalmente desaconsejada por el importante riesgo de contaminación de superficie que supone.

El sistema valvular de ICU Medical combinado con sueros luer supone un importante ahorro económico si lo comparamos con el sistema valvular de ICU medical, con un nivel de contaminación que podemos considerar como mínimo igual. En el sistema combinado, se decidió realizar el cálculo económico con los punzones de filtración de BD, ya que estos dispositivos se consideran igualmente seguros que los de Hospira y su coste es considerablemente menor. Además, con los sueros luer, son igualmente seguros ambos sistemas (BD y Hospira), sin embargo con el sistema valvular de ICU Medica sí es imprescindible utilizar el conector Spiros® de Hospira, ya que habíamos comprobado que el conector Texium® no realiza adecuadamente la transferencia de fármaco a través del punzón a bolsa CH14.

El sistema de árbol de BD con los sistemas de filtración convencionales, se muestra como un sistema muy económico, presenta un nivel de contaminación durante la preparación similar a todos los sistemas de filtración, y en la administración probablemente inferior a los dos sistemas valvulares estudiados, ya que al tratarse de un sistema árbol no se realizan desconexiones tras

la conexión de las bolsas. No obstante, presenta los inconvenientes del purgado de la línea secundaria, y los riesgos de derrames asociados a estos sistemas. El riesgo de contaminación en la administración, es en todo caso mayor que con el sistema árbol combinado con PhaSeal™, ya que el punto de transferencia no sale completamente limpio.

La justificación de utilizar alargadera luer para las dos modalidades de árbol es que ya habíamos puesto de manifiesto que las conexiones luer se traducen en mayor comodidad para el personal elaborador y en menor riesgo de lesiones mecánicas. Además, el coste es muy similar a la alargadera convencional. Previamente ya habíamos justificado que tras revisión bibliográfica de las características técnicas, el sistema árbol que más ventajas presentaba era el de BD por las características de seguridad que ofrece su alargadera.

Hay que tener en cuenta que los costes de los dispositivos de SCTM no son oficiales, son los costes medios de nuestro país que los proveedores han proporcionado. Estos precios pueden depender mucho de los centros y las negociaciones, y va a estar sujeto a variaciones a lo largo del tiempo.

En nuestro hospital el impacto económico de implantar el sistema de árbol combinado con PhaSeal™ a todas las mezclas de FP que se elaboran en el hospital se ha estimado que ascendería a 338.339,93 €. Este es el coste incremental, considerando que el sistema que utilizamos en el momento actual en el hospital es el sistema de ICU Medical combinado con las bolsas Fleboflex® Luer.

5.7 CRITERIOS A TENER EN CUENTA EN LA SELECCIÓN DEL SISTEMA CERRADO DE TRANSFERENCIA DE MEDICAMENTOS

En la selección de los SCTM tenemos que tener en cuenta además del riesgo de exposición, la seguridad microbiológica del producto, la comodidad y los tiempos que se requieren durante la manipulación así como aspectos económicos.

En cuanto al riesgo de exposición hasta que dispongamos de un método estándar que nos permita evaluar los SCTM, en la selección se deberían tener en cuenta estudios independientes que demuestren disminución de la contaminación. La aplicación del código ONB de la FDA y la búsqueda continua de NIOSH de un protocolo con un marcador que le permita evaluar tanto a los SCTM de filtración como a los de barrera son potenciales fuentes de confusión para que los SFH seleccionen SCTM.

En los estudios realizados ha quedado claramente demostrado que PhaSeal™ es capaz de contener la contaminación ambiental en mayor medida que los sistemas de filtración de ICU Medical y BD. No hemos realizado estudios con los otros dos sistemas que tenemos disponibles con código ONB, Equashield® y Tevadaptor®. No se disponen de datos comparativos entre PhaSeal™ y Equashield®, por lo que no sabemos si hay aspectos diferenciales en su seguridad. Un aspecto positivo a favor de PhaSeal™ es la combinación con los set secundarios y árboles de BD, cuyas características presentan ventajas frente a otros fabricantes (filtro de venteo de 0,22 µm con válvula unidireccional en el punzón para introducir en la bolsa de infusión y doble clamp de la alargadera)(113).

Hay un estudio publicado con Tevadaptor® que compara la contaminación de PhaSeal™ con sistemas de filtración, ChemoCLAVE® y Tevadaptor® mediante un estudio de simulación de laboratorio con ^{99m}Tc (en forma de pertecnetato sódico)(159). Los resultados de este estudio muestran un mayor nivel de contaminación con Tevadaptor® que con PhaSeal™. No obstante, el hecho de que NIOSH está desarrollando un protocolo para estandarizar la evaluación de sistemas de filtración además de los de barrera, pone de manifiesto que el uso estos dispositivos pueden ser válidos.

En cuanto al tipo de administración, según los estudios que hemos realizado, tanto en el sistema valvular de ICU Medical, como en el que intentamos validar con PhaSeal™, aparece contaminación en el proceso de desconexiones entre las bolsas de administración. No hay datos que avalen la administración valvular con Equashield®.

Por tanto, la utilización del sistema de árbol con PhaSeal™ nos parece la elección con la que mayor disminución de la contaminación podemos conseguir en la preparación y la administración de FP.

En cuanto a la seguridad microbiológica, a pesar del mayor riesgo de contaminación de la administración valvular asumimos según la bibliografía revisada, que siguiendo los procedimientos adecuados de la desinfección del acceso de la vía venosa siempre que se vaya a usar(146), no hay diferencias ni en el sistema de administración, ni en los distintos dispositivos. Esto se debe a que a diferencia de la contaminación ambiental, existen unos estándares en relación a la protección microbiológica del producto que se está manipulando con los SCTM para asegurar la protección de los pacientes.

En cuanto a la comodidad, en los estudios se ha puesto de manifiesto la importancia de utilizar conexiones luer, en lugar de trocares convencionales que dan lugar a mayor riesgo de lesiones

mecánicas. En este sentido, el sistema más cómodo es el sistema valvular de ICU Medical combinado con los sueros Fleboflex® luer, que es el que ha demostrado que requiere un menor tiempo de elaboración. Esto es debido a que no hay que purgar una alargadera, ni introducir ningún dispositivo en la bolsa de infusión.

El sistema de árbol combinado con PhaSeal™ requiere mayor tiempo en la preparación, pero debido a la existencia de la alargadera luer de BD, no es necesario introducir punzones. No hay se encontraron diferencias significativas en el tiempo de preparación ni con el sistema árbol de BD con dispositivos de filtración, ni con el sistema valvular de ICU Medical con sueros convencionales.

En cuanto a los costes, el sistema de árbol combinado con PhaSeal™ es más económico que el sistema valvular de ICU Medical, pero más costoso que el sistema valvular de ICU Medical combinado con sueros Fleboflex® luer y que el sistema árbol de BD con sistemas de filtración.

Además de estos criterios, hemos tenido en cuenta una serie de factores de riesgo asociados a la manipulación que nos han ayudado a diseñar un algoritmo en el que adaptamos la selección del SCTM al riesgo en la preparación y la administración. Esta adecuación al nivel de riesgo ya se realiza con otros elementos de seguridad, como por ejemplo los EPI, y hasta la fecha nadie ha propuesto una selección de SCTM en función de dicho riesgo.

5.8 LIMITACIONES

Una de las limitaciones de este trabajo es debida al marcador elegido para realizar los estudios experimentales con SCTM. La fluoresceína no se considera un método demasiado sensible, aunque sí muy útil para detectar contaminación y formación de gotas durante la manipulación, y es un método sencillo y barato que se utiliza como un primer paso para detectar fácilmente qué SCTM no podemos considerar cerrados. Esta limitación es la que ha hecho que la variable principal de los estudios haya sido la detección cualitativa de contaminación ambiental debida a salpicaduras o contaminación en los puntos críticos. No obstante, se ha intentado cuantificar la contaminación producida durante la manipulación de la fluoresceína, si bien los resultados cuantitativos hay que interpretarlos con mayor cautela que los cualitativos ya que el error de medida de esta contaminación puede ser mayor que las diferencias encontradas.

En relación a esta limitación, hay que señalar que los métodos de determinación de trazas de FP, a pesar de su gran sensibilidad, están sujetos a una gran cantidad de sesgos y factores de confusión.

Otra limitación proviene de la lámpara que se utilizó para la detección de la fluorescencia, una lámpara UV que emite luz UV de 365 nm (Cole-Parmer). En el mercado existen lámparas más potentes con mayor capacidad de detección de fluorescencia.

En los estudios han participado dos enfermeras en realizar las simulaciones de preparación y administración de fluoresceína. Aunque las dos tienen la misma cualificación y entrenamiento en el manejo de estos dispositivos, puede ser una fuente de variabilidad.

En este trabajo no se han recogido información de dispositivos que únicamente se encuentran comercializados en Europa y de los que no se dispone de ningún tipo de estudio que avale su utilización. No obstante, y debido a la importante expansión de mercado que están teniendo los SCTM, será importante tenerlos en cuenta en un futuro próximo.

Por último, el estudio económico está sujeto a una cierta variabilidad en función de los centros y las distintas negociaciones.

6 CONCLUSIONES

A continuación se detallan las conclusiones más importantes de este proyecto que han permitido elaborar recomendaciones de uso y criterios de selección de los sistemas cerrados de transferencia de medicamentos para la manipulación de fármacos peligrosos:

1. **La selección del sistema cerrado de transferencia de medicamentos hay que hacerla teniendo en cuenta el riesgo de exposición tanto en la fase de preparación como en la de administración.** No podemos asumir que todos sean igual de seguros en la protección de los trabajadores que intervienen en la globalidad del proceso.
2. En este trabajo se ha puesto de manifiesto que **el sistema de administración de árbol es más seguro que los sistemas de administración valvulares. No se ha podido validar un sistema de administración valvular sin riesgo de contaminación en las desconexiones**, ni siquiera con un sistema como PhaSeal™ que dispone de código ONB y de membranas secas en los puntos críticos, ya que dichos dispositivos están desarrollados para la preparación.
3. Se ha evidenciado que los sistemas de filtración convencionales que se han estudiado, disponen de conexiones que no son secas y, por tanto, se contaminan en el proceso de manipulación de dichos fármacos. Esto no ocurre con los sistemas cerrados de transferencia de medicamentos que poseen código ONB. La contaminación de puntos críticos es más relevante que el hecho de que el sistema de igualación de presiones sea a través de un filtro de venteo, ya que la mayor parte de los fármacos peligrosos no están en forma de vapor a temperatura ambiente. **Un sistema cerrado de filtración sería adecuado en la manipulación de fármacos peligrosos no volátiles si las conexiones son secas.**
4. **Durante la preparación, PhaSeal™ es capaz de contener la contaminación ambiental en mayor medida que los sistemas de filtración convencionales. No obstante, si se utilizan todos los componentes de los sistemas cerrados de filtración el riesgo de salpicaduras es nulo, únicamente hay mínima contaminación de puntos críticos.** Por tanto, dichos sistemas se consideran una opción válida en situaciones de manipulación de fármacos peligrosos de bajo riesgo.
5. **La combinación del sistema de administración árbol junto con el sistema cerrado PhaSeal™ es el sistema más seguro respecto a la contaminación ambiental y el riesgo de exposición.** El sistema de conexión a través de punzón presenta limitaciones en cuanto a la seguridad ergonómica por lo que se recomienda combinar con la alargadera luer.

6. **El sistema más cómodo y que menor tiempo consume durante la preparación es el sistema valvular de ICU Medical combinado con los sueros Fleboflex® Luer.** En los otros tres sistemas evaluados no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas durante la preparación.
7. **El árbol de BD con los sistemas de filtración convencionales y el sistema de ICU Medical combinado con los sueros Fleboflex® Luer son las opciones más favorables económicamente. El sistema que ha resultado más ineficiente es el sistema valvular completo de ICU Medical,** a un coste incluso superior al sistema árbol combinado con PhaSeal™.
8. El impacto económico de implantar en todo nuestro hospital el sistema árbol combinado con PhaSeal™ es muy alto, se estima para nuestro hospital en 338.340 €. **Por tanto, para un uso racional de recursos es fundamental realizar una correcta selección de los sistemas cerrados adaptada al riesgo de los medicamentos, frecuencia de su manipulación y condiciones ambientales en las que se emplea.**
9. **El uso de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos se debe seleccionar y protocolizar, al igual que se hace con otras tecnologías sanitarias con criterios de calidad, seguridad y eficiencia, incluyendo el riesgo que implica la manipulación para los profesionales sanitarios.**

7 ANEXOS

Anexo 1. Principales estudios publicados que comparan sistemas cerrados

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
Sessink et al.(161) Hosp Pharm 1999	Clínico/no controlado durante 1 año en un hospital con 3.000 preparaciones de quimioterapia al año. Marcadores: 5-FU y CF. Muestreo “snap-shot” en 17 puntos en la zona de elaboración y alrededores (2 blancos) al finalizar el día. No se realizó análisis estadístico.	PhaSeal™	Estudios publicados	Reduce la contaminación en comparación con estudios publicados.	No hay toma de muestras previo a la implantación de Phaseal. No se usó CSB.
Connor et al.(24) AJHP 2002	Clínico/no controlado en un hospital con 50.000 preparaciones de quimioterapia al año. Marcadores: 5-FU, CF e IF. Muestreo “snap-shot” inicialmente antes de introducir PhaSeal, en 18 puntos de la zona de elaboración. Tras la implantación de PhaSeal se tomaron muestras cada 4 semanas durante 24 semanas.	PhaSeal™ para CF e IF	Método estándar con Jeringa y aguja para 5-FU.	Los niveles de 5-FU se incrementaron, y PhaSeal™ controló la contaminación de CF e IF en la mayor parte de las muestras.	Se usó CSB en zona presión negativa. Por cada muestra se duplicó un blanco y se asignó un número ciego. No se tuvo en cuenta la contaminación residual de los viales. El procedimiento de limpieza no parece ser efectivo, a pesar de que los niveles disminuyen con el tiempo.
Nygren et al.(162) J Environ Monit 2002	Estudio de laboratorio. Simulación de preparación y administración de ^{99m} Tc radioactivo y platino. El ^{99m} Tc se utilizó con marcador de contaminación de superficie y el	PhaSeal™	Técnica tradicional	La diferencia en la emisión aérea fue pequeña y no significativa.	Los estudios con marcadores radioactivos usan pequeños volúmenes en jeringas pequeñas. No es un buen

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
	<p>platino como marcador de emisión aérea.</p> <p>Diez enfermeras simularon 6 preparaciones y administraciones (6mL de solución radioactiva en jeringas de 10 mL).</p> <p>La radiación del isótopo se determinó en los guantes y en la talla de la CSB tras la preparación y administración.</p>			Los derrames fueron consistentemente menores usando el sistema cerrado, que mostró 3-4 veces menos volumen en todas las medidas.	marcador, ya que habitualmente se utilizan volúmenes mayores en jeringas de mayor tamaño, en los que la manipulación es más complicada.
Wick et al.(98) Am J Health Syst Pharm 2003.	<p>Clínico/ no controlado</p> <p>Marcador: CF, IF</p> <p>Muestreo “snap-shot” y muestra orina.</p> <p>Pre-PhaSeal: 17 muestras superficie y 52 muestras de orina</p> <p>Post-PhaSeal: 21 muestras superficie y 54 muestras orina.</p>	PhaSeal™	Antes de la implantación de PhaSeal y 6 meses después.	<p>Muestras superficie:</p> <p>Pre-PhaSeal: 17/17 detectables CF; 11/17 IF</p> <p>Post-PhaSeal: 7/21 detectables CF; 15/21 IF y 5 de ellos por encima del límite del ensayo.</p> <p>Muestras orina:</p> <p>Pre-PhaSeal: 18/52 detectables CF; 10/52 IF</p> <p>Post-PhaSeal: Todas por debajo del límite de detección.</p>	Los autores admiten algunas deficiencias del estudio y concluyen que PhaSeal parece reducir la exposición de los trabajadores y la contaminación de superficie con CF e IF.
Spivey et al.(109) Hosp Pharm 2003.	<p>Simulación de laboratorio de preparación de fluoresceína.</p> <p>Se simularon preparaciones a partir de polvo seco y de fluoresceína en solución al 0.05%, se transfirió del vial a la bolsa, se simuló la administración</p>	PhaSeal™	Técnica tradicional con aguja.	Con PhaSeal no se detectaron fugas de fluoresceína, y con la técnica tradicional se midieron manchas desde 1 a 50 mm de diámetro. Se encontró	<p>La determinación de fluorescencia no se puede cuantificar.</p> <p>Por el tipo de material que utilizaron fue complicado visualizar la contaminación en los</p>

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
	del fármaco y la administración en bolo a través de un puerto IV. Cada fase de manipulación se fotografió usando luz UV para visualizar los derrames y salpicaduras.			contaminación de fluoresceína en las jeringas, superficie de trabajo, guantes, conexiones de bolsas y puertos conectores.	guantes de los manipuladores.
Tans et al.(163) J Oncol Pharm Pract. 2004	Clínico/no controlado Marcadores: CF, FU e IF Se midió contaminación de superficie y de los guantes durante 24 meses con y sin intervención. Se tomaron un total de 104 muestras.	PhaSeal™	Antes y después de la implantación de PhaSeal™	Los autores apuntan a que la intervención no muestra una clara diferencia en la reducción de contaminación de superficie, posiblemente debido a un gran derrame causado por un uso incorrecto del sistema. Mejora en la contaminación de los guantes.	Solo los resultados de los guantes son los que tienen interés para los autores debido a los altos niveles de contaminación de superficie.
Harrison et al.(100) Am J Health Syst Pharm. 2006	Clínico controlado (limpieza y derrames) Marcadores: CF y FU Estudio realizado en tres fases (control/ PhaSeal™/ control) en 3 farmacias. Duración de 36 semanas, 18 puntos de muestreo y 342 muestras.	PhaSeal™	Antes y después de la implantación de PhaSeal™. Comparación con técnica estándar.	324/342 muestras positivas para CF. La mediana de contaminación de superficie fue significativamente diferente entre las 3 fases ($p<0,00001$) y fue consistente tanto en las	El FU se preparó fuera de la CSB, en una encimera.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
				superficies de la CSB como en las encimeras. CSTD en la CSB reduce la contaminación de superficie en comparación con técnica estándar. No hay resultados concluyentes para 5-FU del uso de CSTD fuera de la CSB.	
Nygren et al.(164) Ann Occup Hyg 2008	Simulación de laboratorio de preparación de ^{99m}Tc radioactivo. Ocho farmacéuticos realizaron 75 preparaciones en CSB. Se manipularon 6 mL de ^{99m}Tc diluido para simular la preparación; se recogieron las tallas de la CSB y los guantes para medir la radiación como marcador de fuga.	Tevadaptor (comercializado como OnGuard)	Fugas comparadas con resultados de estudios previos	Las fugas fueron menores de 100 nL para todas las preparaciones y >1 nL para 70 preparaciones. El mayor derrame fue de 53,8 nL en una preparación. El sistema de preparación de Tevadaptor es similar a otros sistemas cerrados.	Los autores hacen referencia a un manual de calidad interno de Farmacia sueco (Apotekek AB) que establece un límite de 100 nL de volumen de derrames en talla y guantes para 1 preparación. Los estudios con trazadores radioactivos usan pequeños volúmenes de trazador manipulados con pequeñas jeringas.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
Ledford et al.(165) J Oncol Pharm Pract. 2010	Estudio clínico, no controlado en el que se determinó CF, FU y MTX y derivados de platinos. Cada sistema se valoró después de realizar descontaminación de la superficie con Surface Safe y técnicas estándar en el ámbito clínico durante 14 días	PhaSeal™ comparado con sistema cerrado ICU Medical (no se detallan los componentes exactos)	Contaminación de superficie medida mediante muestreo durante un periodo de 14 días con cada intervención.	Los autores concluyen que ambos productos son equivalentes y dan lugar a niveles indetectables de CF, FU y MTX cuando se combina con limpieza diaria.	En la administración el inyector PhaSeal no fue usado de forma consistente, pero el sistema completo de ICU médica fue usado y contribuyó a un descenso del 70% en los niveles de FP analizados.
Siderov et al. (166) J Oncol Pharm Pract 2010	Estudio clínico no controlado de contaminación química pre-post intervención previo a la introducción de PhaSeal™ en dos hospitales australianos y posteriormente a los 5 y a los 12 meses. Se determinaron niveles de CF como marcador subrogado de fármacos citotóxicos en 12 puntos de muestreo en la sala limpia y zonas de alrededor.	PhaSeal™	Antes de la implantación de PhaSeal™, 5 y 12 meses después.	Después de 5 meses la contaminación se redujo en 13 de los 22 puntos muestreados (59%), en 4 de ellos los niveles de CF fueron indetectables. La contaminación total de las superficies muestreadas se redujo en un 24%. Después de 12 meses la contaminación de superficie se redujo en 9 de los 12 puntos (75%). El hospital 1 salió del estudio después de los primeros 5 meses.	Solo se ha medido CF. Se asume que similares niveles de contaminación estarían presentes con otros HD.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
Zock et al.(167) J Oncol Pharm Pract 2011	Simulación de laboratorio controlado (cantidad de fármacos, limpieza, manipulaciones específicas). Simulación de preparación de dosis de CF, muestras de superficie de viales, superficie de CSB, suelo y guantes. 22 muestras y 5 blancos para ambas fases.	PhaSeal™ y ChemoCLAVE®. (Genie/Spiros)	Muestras de limpieza del marcador CF, con idénticos protocolos para cada intervención.	Después de ChemoCLAVE® no se detectó CF en el perfil, la rejilla o suelo. Se detectó CF en la mesa de trabajo y en 1 par de guantes. Después de PhaSeal™ se detectó en la mesa de trabajo, pero no en la zona que sujeta la CSB, perfil, rejilla, suelo ni guantes.	Los autores concluyen que el pequeño tamaño muestral impide realizar análisis estadístico. De los 20 g de CF reconstituida, solo 6 g fueron transferidos usando jeringas con pequeñas cantidades.
Sessink et al.(168) J Oncol Pharm Pract 2011.	Clínico/ no controlado; CF, IF, FU. Muestreo “snap-shot” tomado antes y varios meses después de la implantación en 22 hospitales de EEUU, 114 muestras (2 muestras por sitio antes y después de la intervención). Se comparó la contaminación de superficie (ng/cm ²) entre las dos técnicas.	PhaSeal	Antes y después de PhaSeal™ en el mismo ámbito comparada con técnicas estándar.	Los resultados en conjunto muestran una reducción significativa de los niveles de contaminación para todos los fármacos (CF, IF, FU). Las medianas de contaminación de superficie con CF, IF y FU se redujeron significativamente un 95, 90 y 65%, respectivamente.	Las muestras individualmente por sitios son demasiado pequeñas para realizar un análisis estadístico. Hay un amplio rango en la superficie analizada en cada centro (300 a 11.050 cm ²).
Le Garlantezec et al.(169) Ann Pharm Fr 2011.	Simulación de laboratorio de preparación de ^{99m} Tc (modificación de Nygren); los criterios de evaluación incluyen transferencia de la solución	PhaSeal™ con cámara de expansión, Tevadaptor® con	Encuesta para comparar 4 sistemas cerrados y sistema con aguja.	Los sistemas de Tevadaptor® y CareFusion parecen más eficientes con capacidad	No se realizó entrenamiento y la manipulación con los

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
	radioactiva de un vial a otro, medida de derrames, contaminación, espacio muerto, volumen residual y eficiencia.	filtro, ChemoCLAVE® con filtro y Spiros®; SmartSite® con filtro y texium.		para transferir soluciones, con bajo espacio muerto y bajo nivel de contaminación alrededor de la zona de manipulación. PhaSeal™ puntuó peor en eficiencia y preferencia de uso, pero más alto en contención.	sistemas con filtros es más intuitiva. Los estudios con trazadores radioactivos usan pequeños volúmenes de trazadores manipulados con jeringas pequeñas.
Clark et al.(104) J Oncol Pharm Pract 2013.	Clínico/ no controlado; CF, FU. Muestreo de 12 localizaciones (5 en la Farmacia, 5 en la zona de infusión y 2 en zona de despachos), en tres tiempos. El primero con el método existente (Chemo Dispensing Pin, B. Braun Medical Inc) y sin limpieza para medir el nivel base de contaminación. Dos meses tras la implantación (Equashield) y limpieza, para evaluar si la contaminación se había eliminado y el último 12 meses tras implantación.	Chemo Dispensing Pin de Braun comparado con el sistema cerrado de Equashield.	Contaminación de superficie medida mediante muestreo “snap-shot” en tres tiempos.	En los dos primeros tiempos había contaminación con CF en la mitad de las muestras, en todas las localizaciones. Los niveles de contaminación fueron muy bajos. Los resultados de las muestras finales mostraron no contaminación con CF o FU en la Farmacia, zona de infusión y despachos del centro.	Los autores concluyen que el uso de sistemas cerrado durante la preparación y administración de quimioterapia elimina la contaminación de superficie. Parece exagerado, ya que muchos factores pueden afectar a la contaminación de superficie durante el periodo de un año que podría no ser determinado por un muestreo “snap-shot” de 12 muestras.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
De Ausen et al.(159) AJHP 2013	Simulación de laboratorio de ^{99m}Tc (en forma de pertecnetato sódico). Se realizaron 15 muestras en cada uno de los 9 centros participantes. Se cargaron 6 mL de la solución en la jeringa, a través de los adaptadores al vial. Se desconectó la jeringa, y se muestrearon los conectores de la jeringa, y los punzones del vial con una torunda de algodón con alcohol.	ChemoCLAVE® con Genie y Spiros® con el sistema OnGuard con los componentes de Tevadaptor y PhaSeal™	Se comparó la radioactividad en el muestreo de los tres sistemas.	Se detectaron diferencias en el control de radioactividad, siendo ChemoCLAVE® el que obtuvo una media más alta. Se obtuvieron diferencias en las fugas, siendo la media geométrica más baja con PhaSeal™, seguido de OnGuard y ChemoCLAVE®. El volumen varió significativamente entre los participantes.	Estudio limitado a la conexión entre el vial y la jeringa. La metodología del muestreo requiere tocar las membranas de conexión. La membrana del acceso a vial de PhaSeal™ está más inaccesible, y por tanto es más difícil de alcanzar, lo que puede afectar a los resultados.
Sessink et al.(170) Hosp Pharm 2013	Clínico/ no controlado; CF. Muestreo “snap-shot” realizado una vez antes y al menos 6 meses después de la implantación de PhaSeal™. En total 143 muestras en 30 hospitales en Estados Unidos. Se muestrearon 4 superficies en cada centro: superficie cabina, superficie que sujeta la cabina, suelo en frente CSB y encimeras adyacentes.	PhaSeal™	Antes de implantación y después comparado con la técnica estándar. Los resultados se comparan con estudios previos.	Los resultados muestran reducciones significativas en los niveles de contaminación ($P<0,0001$), 80% de las muestras de las 4 superficies muestreadas fueron positivas para la contaminación de CF con CSTD, pero los niveles recogidos de CF fueron menores que con la técnica estándar.	Las muestras de los distintos centros fueron individualmente demasiado pequeñas para realizar análisis estadístico. Los resultados de este estudio, y el del 2010 fueron parecidos.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
				PhaSeal™ reduce, pero no elimina la contaminación completamente. Se redujo la contaminación un 86% comparado con el 95% del estudio del 2010.	
Sewell et al.(171) EAHP 2013	Estudio de laboratorio con cinco fármacos marcadores (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, epirrubicina y 5-FU). Muestreo de superficie, se recogieron los guantes y los paños utilizados en la preparación. También se muestreo la superficie de las jeringas y de las bolsas de infusión.	Tevadaptor (comercializado en USA como OnGuard con los componentes Tevadaptor)	Se comparó con la técnica estándar de jeringa con aguja.	Antes de la implantación: todas las muestras estaban contaminadas con los fármacos marcadores, incluso jeringas y bolsas de infusión. Después de la implantación: la superficie del aislador estaba por debajo de los límites de detección, y la contaminación de los guantes, material de preparación y superficie de contenedores de infusión estaban marcadamente por debajo de la contaminación basal.	Los autores concluyen que Tevadaptor reduce la frecuencia y la cantidad de contaminación de los fármacos marcadores cuando se usan en cantidades similares a la etapa pre-implantación.

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO/METODOLOGÍA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADO	OBSERVACIONES
Simon N et al(172) PLOS One 2016	Estudio clínico prospectivo, randomizado y controlado en una unidad nueva de elaboración con dos aisladores para fármacos citostáticos. En uno de los aisladores se trabaja con agujas y punzones convencionales y en el otro se utiliza el sistema PhaSeal™. Los fármacos se van alternativamente elaborando en cada aislador. Se muestrean tres superficies en cada aislador (guantes, ventana, mesa de trabajo) antes y después del proceso de limpieza. Se midieron concentraciones de 10 fármacos y el periodo de estudio fue de 6 meses.	PhaSeal™	Sistema de elaboración con punzones convencionales y aguja.	La contaminación global fue menor para el aislador PhaSeal que para el aislador control (12,24% vs. 26,39%; $p < 0,0001$). Hubo diferencia entre los diferentes fármacos. En el caso de gemcitabina no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (49,3 vs 43,4% y para ganciclovir la diferencia fue muy importante (54,2 y 2,8%; $p < 0,0001$).	Se produjeron incidentes con la utilización de PhaSeal que probablemente estén relacionados con niveles altos de contaminación de algunos fármacos. No se pudo utilizar un solvente orgánico durante el proceso de muestreo por incompatibilidad con el material de los aisladores, lo cual puede dificultar el proceso de extracción. No están controladas las dosis elaboradas en cada aislador.

CF: ciclofosfamida; IF: ifosfamida; 5-FU: fluorouracilo

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Aisner J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2007 May 1;64(9 Suppl 5):S4-7.
2. Reichert JM, Dhimolea E. The future of antibodies as cancer drugs. *Drug Discov Today*. 2012 Sep;17(17-18):954-63.
3. Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J, Tamés MJ. Oncología. In: Libro Farmacia Hospitalaria Tomo II. 3a ed. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Gamundi MC, Valverde E, editores; 2002. p. 1171-226.
4. National Cancer Institute. Targeted Cancer Therapies. [Internet]. [accedido 2 Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted>.
5. Pegram MD, Pietras R, Bajamonde A, Klein P, Fyfe G. Targeted therapy: wave of the future. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Mar 10;23(8):1776-81.
6. Clasificación ATC. Colegios Oficiales de Farmacéuticos y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [Internet]. [accedido 2 Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>.
7. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1990 May;47(5):1033-49.
8. Krstev S, Perunčić B, Vidaković A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav*. 2003 Oct;94(5):432-9.
9. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiol Camb Mass*. 2007 Jan;18(1):112-9.
10. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*. 1992 Dec;49(12):855-61.
11. Howard J. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Publication Number 2004-165. Cincinnati: The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH); 2004.
12. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of antineoplastic and other hazardous drugs in Health care settings 2010. [Internet]. 2010 [accedido 2 Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf>.
13. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of antineoplastic and other hazardous drugs in Health care settings 2012. [Internet]. 2012 [accedido 2 Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf>.
14. Proposed Additions and Deletions to the NIOSH Hazardous Drugs List 2014. [Internet]. 2014 [accedido 2 Febrero 2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233/pdf/FRN_HD_LIST_2014.pdf.
15. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of antineoplastic and other hazardous drugs in Health care settings 2014. [Internet]. 2014 [accedido 2 Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>.

16. Proposed Additions and Deletions to the NIOSH Hazardous Drugs List 2016. [Internet]. 2016 [accedido 25 Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/proposed-additions-to-the-niosh-2016-hazardous-drugs-list-05-11-2015.pdf>.
17. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of antineoplastic and other hazardous drugs in Health care settings 2016. [Internet]. 2016 [accedido 25 Mayo 2016] Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf.
18. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. 2016. [accedido 25 Mayo 2016] Disponible en: [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS DE PUBLICACIONES/EN_CATALOGO/Higiene/2016_medicamentos_peligrosos/Medicamentos_peligrosos.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS_DE_PUBLICACIONES/EN_CATALOGO/Higiene/2016_medicamentos_peligrosos/Medicamentos_peligrosos.pdf).
19. Protocolo de Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos. Ministerio de Sanidad y Consumo. [Internet]. 2003 [accedido 2 Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf>.
20. García Gil M, Farfán FJ. Manipulación de medicamentos citostáticos “Hazardous Drugs”: sistemas de seguridad y gestión de residuos en las unidades centralizadas de mezclas citostáticas de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. In: Formación continuada para Farmacéuticos de Hospital IV.
21. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:1172–91.
22. Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. Int Arch Occup Environ Health. 1997;70(3):209–14.
23. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. Appl Occup Environ Hyg. 2003 Feb;18(2):120–31.
24. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2002 Jan 1;59(1):68–72.
25. International Agency for Research on Cancer. Pharmaceuticals volumen 100 A. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [Internet]. 2012. [accedido 25 Mayo 2016] Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A.pdf>.
26. Badry N, Fabbro J, de Lemos ML. Hazards in determining whether a drug is hazardous. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2013 Aug 20;20(4):312–5.
27. Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las

- Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) nº 1907/2006.(DOUE núm.353, de 31-12-2008).
28. Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) nº 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) nº 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión. (DOUE núm. 396, de 30-12-2006). 2006.
 29. Colás V, Mendoza A. Valoración de peligrosidad de citostáticos. In: Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [Internet]. 1ª. Madrid: Escuela Nacional de medicina del Trabajo; 2014 [accedido 2 Febrero 2015]. p. 19–25. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>.
 30. Crudi CB, Stephens BL, Maier P. Possible occupational hazards associated with the preparation/administration of antineoplastic agents. NITA. 1982 Aug;5(4):264–5.
 31. Curran CF, Luce JK. Ocular adverse reactions associated with adriamycin (doxorubicin). Am J Ophthalmol. 1989 Dec 15;108(6):709–11.
 32. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm. 1993 Mar;50(3):455–62.
 33. Valanis BG, Hertzberg V, Shortridge L. Antineoplastic drugs. Handle with care. AAOHN J Off J Am Assoc Occup Health Nurses. 1987 Nov;35(11):487–92.
 34. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet. 1979 Jun 9;1(8128):1250–1.
 35. Anderson RW, Puckett WH, Dana WJ, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm. 1982 Nov;39(11):1881–7.
 36. Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. Cancer Res. 1982 Nov;42(11):4792–6.
 37. Rogers B, Emmett EA. Handling antineoplastic agents: urine mutagenicity in nurses. Image- J Nurs Scholarsh. 1987;19(3):108–13.
 38. Fuchs J, Hengstler JG, Jung D, Hiltl G, Konietzko J, Oesch F. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. Mutat Res. 1995 Mar;342(1–2):17–23.
 39. Undeğer U, Başaran N, Kars A, Güç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. Mutat Res. 1999 Feb 19;439(2):277–85.
 40. Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. Scand J Work Environ Health. 1980 Dec;6(4):299–301.

41. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen PJ. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Health*. 1984 Apr;10(2):71–4.
42. McDiarmid MA, Kolodner K, Humphrey F, Putman D, Jacobson-Kram D. Baseline and phosphoramidate mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mutat Res*. 1992 Jun 1;279(3):199–204.
43. Sessink PJ, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf*. 1999 Apr;20(4):347–59.
44. Burgaz S, Ozdamar YN, Karakaya AE. A signal assay for the detection of genotoxic compounds: application on the urines of cancer patients on chemotherapy and of nurses handling cytotoxic drugs. *Hum Toxicol*. 1988 Nov;7(6):557–60.
45. Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Puckett WH, Matney TS. Re-evaluation of urine mutagenicity of pharmacy personnel exposed to antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm*. 1986 May;43(5):1236–9.
46. Sorsa M, Hemminki K, Vainio H. Occupational exposure to anticancer drug--potential and real hazards. *Mutat Res*. 1985 Sep;154(2):135–49.
47. Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res*. 1996 Aug 17;355(1–2):253–61.
48. Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1996 Nov 15;53(22):2713–23.
49. Bos RP, Sessink PJ. Biomonitoring of occupational exposures to cytostatic anticancer drugs. *Rev Environ Health*. 1997 Mar;12(1):43–58.
50. Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K, Kumagai S. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J Occup Health*. 2006 Nov;48(6):517–22.
51. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramić S, Pavlica V, et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 Jul;212(4):414–31.
52. Biró A, Fodor Z, Major J, Tompa A. Immunotoxicity monitoring of hospital staff occupationally exposed to cytostatic drugs. *Pathol Oncol Res POR*. 2011 Jun;17(2):301–8.
53. Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Salè E, Iavicoli S. Micronucleus induction and FISH analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. *Mutat Res*. 2007 Mar 30;628(1):11–8.
54. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 Nov;80(2):134–40.
55. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis*. 2009 Mar;24(2):143–8.

56. Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, et al. Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res*. 2008 Feb 1;638(1–2):75–82.
57. Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Kaymak C, Ozcagli E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anaesthetic gases or antineoplastic drugs by the comet assay. *J Occup Health*. 2009;51(3):283–6.
58. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med*. 1985 Nov 7;313(19):1173–8.
59. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health*. 1985 Jun;39(2):141–7.
60. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet*. 1993 May 8;341(8854):1169–71.
61. Skov T, Lynge E, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winther H. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet*. 1990 Dec 8;336(8728):1446.
62. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995;67(5):317–23.
63. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;70(3):205–8.
64. Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. *J Clin Pharmacol*. 2007 May;47(5):553–65.
65. Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs--the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2011 Mar;17(1):68–80.
66. Kaestli LZ, Fonzo-Christie C, Bonfillon C, Desmeuls J, Bonnabry P. Development of a standardised method to recommend protective measures to handle hazardous drugs in hospitals. *Eur J Hosp Pharm*. 2013;20:100–5.
67. Alexander M, King J, Bajel A, Doecke C, Fox P, Lingaratnam S, et al. Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. *Intern Med J*. 2014 Oct;44(10):1018–26.
68. ICH. Guidance for Industry S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (ICH S6). [Internet]. 1997 [accedido 21 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm074957.pdf>.

69. Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de manejo de medicamentos citostáticos [Internet]. [accedido 15 Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf>.
70. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Römmelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med*. 1994 Apr;51(4):229–33.
71. General Chapter 800 Hazardous Drugs: Handling in Healthcare Settings [Internet]. 2016 [accedido 20 Septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare>.
72. Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier J-Y, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg*. 2005 Oct;49(7):619–28.
73. Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2002 May 15;59(10):956–61.
74. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 Jun;78(5):403–12.
75. González Álvarez A, López-Montenegro Soria MA, Albert Marí A, Martínez Gómez MA, Porta Oltra B, Jiménez Torres NV. [Exposure to cytotoxic drugs among health care professionals]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. 2012 Oct;36(5):368–73.
76. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Occupational Safety and Health Administration. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1996 Jul 15;53(14):1669–85.
77. Ley 31/1995 de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. (BOE núm. 269, de 10-11-1995).
78. Real Decreto 486/1997, por el que se establecen las disposiciones mínimas de seguridad y salud en los lugares de trabajo. (BOE núm. 97, de 23-04-1997).
79. Real Decreto 773/1997, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual. (BOE núm. 140, de 12-06-1997).
80. Real Decreto 665/1997, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. (BOE núm. 124, 24/05/1997).
81. Real Decreto 374/2001, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. (BOE núm. 104, de 1-05-2001).

82. Directiva 2004/37/CE del parlamento europeo y del consejo relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo.(DOUE núm. 158, de 30-04-2004).
83. Orden Autonómica (Comunidad de Madrid) por la que se regulan las normas de funcionamiento y requisitos de los Centros, Servicios y Establecimientos, que manejan medicamentos citotóxicos.(BOCM de 4-05-1992).
84. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. NTP 740: Exposición laboral a citostáticos en el ámbito sanitario. [Internet]. 2006 [accedido 21 Marzo 2015]. Disponible en:
http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_740.pdf.
85. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Internet]. 1ª. Madrid: Escuela Nacional de medicina del Trabajo; 2014 [accedido 21 Marzo 2015]. Disponible en:
<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>.
86. Ley 10/1998, de 21 de abril, de Residuos. (BOE núm.96, de 22-04-1998).
87. Decreto 83/1999, por el que se regulan las actividades de producción y de gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid. (BOCM 14-06-1999).
88. Ley 5/2003, de Residuos de la Comunidad de Madrid.(BOCM 31-03-2003).
89. Arenaza A, Barrueco N, Duro N. Unidad de Citostáticos en el Servicio de Farmacia. In: Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [Internet]. 1ª. Madrid: Escuela Nacional de medicina del Trabajo; 2014 [accedido 21 Marzo 2015]. p. 30–48. Disponible en:
<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>.
90. Rey M, Corrales E, Serra M, Clopés A. Manipulación y administración de citostáticos. [Internet]. 1ª. Madrid: Mayo SA; 2006. [accedido 21 Marzo 2015]. Disponible en:
http://www.combino-pharm.es/wp-content/uploads/2014/07/MONOGRAFIA_CITOSTATICOS.pdf.
91. Alonso Herreros JM, Cercós Lletí AC, Gaspar Carreño M, González-Haba Peña E, Marquez Peiró JF, Pernía López MS. Estructura para la manipulación segura de medicamentos peligrosos: recomendaciones sobre instalaciones, sistemas cerrados y equipos de protección individual. VVAA. Monografías de farmacia hospitalaria y de atención primaria. Medicamentos peligrosos (nº6). Bayer Hispania SL.
92. Duro E, Colás V, Arenaza A, Valle M, Otero C, Martínez de Aramayona MJ. Medidas de prevención para evitar exposición laboral. In: Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [Internet]. 1ª. Madrid: Escuela Nacional de medicina del Trabajo; 2014 [accedido 21 Marzo 2015]. p. 63–77. Disponible en:
<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>.
93. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2007;13 Suppl:1–81.

94. Directiva 2010/32/UE Del Consejo, que aplica el acuerdo marco para la prevención de las lesiones causadas por instrumentos cortantes y punzantes en el sector hospitalario y sanitario.(DOUE núm. 134, 1-06-2010).
95. Instituto Nacional de Seguridad, e Higiene en el Trabajo (INSHT). NTP 1.051: Exposición laboral a compuestos citostáticos: sistemas seguros para su preparación [Internet]. 2015 [accedido 14 Noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/1043a1054/ntp-1051w.pdf>.
96. FDA. Product classification. [Internet]. [accedido 10 Abril 2015]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpd/classification.cfm>.
97. NIOSH. A Performance Test Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs [Internet]. 2017 [accedido 17 Julio 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/pdfs/performancetestprotocolclosedsystemtransferdevices.pdf>.
98. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Nov 15;60(22):2314–20.
99. Spivey S, Connor T. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm*. 2003;38(2):135–9.
100. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2006 Sep 15;63(18):1736–44.
101. Nygren O, Olofsson E, Johansson L. Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. *Ann Occup Hyg*. 2008 Mar;52(2):95–8.
102. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2010 Mar;16(1):19–25.
103. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2011 Mar;17(1):39–48.
104. Clark BA, Sessink PJM. Use of a closed system drug-transfer device eliminates surface contamination with antineoplastic agents. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2013 Jun;19(2):99–104.
105. Power L. Closed-System Transfer Devices. For Safe Handling of Injectable Hazardous Drugs. *Pharmacy Practice News* [Internet]. 2013 Jun [accedido 10 Abril 2015]. Disponible en: https://www.pharmacypracticenews.com/download/CSTD_ppn0613_WM.pdf.

106. NIOSH. A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs. [Internet]. 2015 [accedido 14 Noviembe 2015]. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/articles/2015/09/08/2015-22525/a-vapor-containment-performance-protocol-for-closed-system-transfer-devices-used-during-pharmacy>.
107. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas. Fleboflex salina fisiológica grifols solución para perfusión. Madrid; 2013.
108. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaumard N, et al. The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2012 Mar;18(1):37–45.
109. Spivey S, Connor T. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm*. 2003;38(2):135–9.
110. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique. *Mutat Res*. 2000 Oct 10;470(1):85–92.
111. Forte Pérez-Minayo M, Castillo Bazán E, Hernández Segurado M, Arias Moya MÁ, Pelegrín Torres P, Bécares Martínez FJ. Use of closed systems in the Hospital Pharmacy. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2016 Mar 1;40(2):102–10.
112. González-Haba Peña E, Manrique Rodríguez S, Herranz Alonso AM, Pérez Castán P, Moreno Gálvez M, Iglesias Peinado I, et al. Comparative study of preparation of hazardous drugs with different closed-system drug transfer devices by means of simulation with fluorescein. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp*. 2016 Nov 1;40(n06):496–503.
113. González-Haba E, Manrique-Rodríguez S, Herranz-Alonso A, Sánchez-Fresneda M, Sanjurjo-Saéz M. Actualización en el manejo seguro de fármacos citostáticos. *El Farm Hosp*. 2013;202:18–30.
114. ICU Medical Europe. Ficha técnica: Punzón con conector CLAVE®. Italia: Hospira Ref.:CS-53; 2010.
115. ICU Medical Europe. Ficha técnica: Punzón con filtro de venteo 0,2 micras y conector CLAVE®. Italia: Hospira Ref.:CS-51; 2012.
116. CareFusion. Ficha técnica: Dispositivo de acceso a viales con filtro de venteo. España: CareFusion Ref.:SmartSite MV0413-0006; 2013.
117. CareFusion. Ficha técnica: Dispositivo de acceso a viales con filtro de venteo. España: CareFusion Ref.:SmartSite 10012392; 2009.
118. CareFusion. Ficha técnica: Dispositivo de acceso a viales con filtro de venteo. España: CareFusion Ref.:SmartSite MV0420-0006; 2013.

119. Dreassi E, Corbini G, Zanfini A. Analysing the interaction between cytotoxic chemotherapy drugs and medical devices used for preparation and administration. *Hosp Pharm Eur*. 2012;61:11–2.
120. CareFusion. Ficha técnica: Acceso a vial cerrado con Smartsite® de cuello de vial de 13 mm, con cámara de retención de vapores. España: CareFusion Ref.:MV0513-0006; 2014.
121. CareFusion. Ficha técnica: Acceso a vial cerrado con Smartsite® de cuello de vial de 20 mm, con cámara de retención de vapores. España: CareFusion Ref.:MV0520-0006; 2014.
122. CareFusion. Ficha técnica: Acceso a vial cerrado con Smartsite® de cuello de vial de 28 mm, con cámara de retención de vapores. España: CareFusion Ref.:MV0528-0006; 2014.
123. BD. Ficha técnica: PhaSeal protector™ para viales con diámetro de cuello de 13 mm. España: BD Ref.:P14; 2008.
124. BD. Ficha técnica: PhaSeal protector™ para viales con diámetro de cuello de 20 mm y capacidad de ecualización de 20 ml de aire. España: BD Ref.:P21; 2008.
125. BD. Ficha técnica: PhaSeal protector™ para viales con diámetro de cuello de 20 mm y capacidad de ecualización de 50 ml de aire. España: BD Ref.:P50; 2008.
126. De Prijck K, D’Haese E, Vandenbroucke J, Coucke W, Robays H, Nelis HJ. Microbiological challenge of four protective devices for the reconstitution of cytotoxic agents. *Lett Appl Microbiol*. 2008 Dec;47(6):543–8.
127. EQUASHIELD® II Closed system. Technical Specification. [Internet]. [accedido 20 Abril 2016] Disponible en: <https://www.equashield.com/main/>.
128. Tevadaptor® Closed system. Technical Specification. [Internet]. Disponible en: <http://www.tevadaptor.com/Pages/Products.aspx>
129. ICU Medical Europe. Ficha técnica: Spiros® spin, conector macho cerrado, con tapón púrpura . Italia: Hospira Ref.:1CH2000ICU004; 2010.
130. CareFusion. Ficha técnica: Texium® España: CareFusion Ref.:10012241; 2009.
131. CareFusion. Ficha técnica: Válvula de bioseguridad. España: CareFusion Ref.:SmartSite 2000E7D; 2009.
132. BD. Ficha técnica: Sistema de transferencia PhaSeal injector™. España: BD Ref.:N35 (sin tapón) o Ref.:N35C (con tapón); 2008.
133. ICU Medical Europe. Ficha técnica: Perforador para bolsa con filtro de venteo y CLAVE®. Italia: Hospira. Ref.:CH-14; 2009.
134. CareFusion. Ficha técnica: Acceso a bolsa con válvula Smartsite®. Referencia MFX2250EV. 2016.
135. ICU Medical Europe. Ficha técnica: Adaptador para bomba con Spiros®. Italia: Hospira Ref.:011-H2629; 2009.

136. CareFusion. Ficha técnica: Sistema universal con Texium. España: CareFusion Ref.:MFX2410; 2014.
137. ICU Medical Europe. Ficha técnica: Set de extensión con Y CLAVE®. Italia: Hospira Ref.:011-H1909; 2009.
138. CareFusion. Ficha técnica: Sistema secundario ámbar. España: CareFusion Ref.:MFX 2300E; 2009.
139. BD. Ficha técnica: Set secundario con conector PhaSeal® para transferencia cerrada a bolsa. España: BD Ref.:C61; 2008.
140. Cyto Set® sistema de infusión de Braun. Especificaciones técnicas. [Internet]. [accedido 20 Abril 2016]. Disponible en: <https://www.bbraun.es/es/products/b/cyto-set.html>.
141. ICU Medical Europe. Ficha técnica: Set administración 4 tomas CLAVE®.Italia: Hospira Ref.:ABB04; 1994.
142. CareFusion. Ficha técnica: Sistema de conexión múltiple ámbar con cuatro tomas en Y. España: CareFusion Ref.:MFX2307E; 2009.
143. CareFusion. Ficha técnica: Sistema de conexión múltiple ámbar con dos tomas en Y. España: CareFusion Ref.:MFX2308E; 2009.
144. MOVACO. Ficha técnica: Sistema conexión múltiple. España: MOVACO Ref.:501233; 2008.
145. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas. Freeflex cloruro sódico 0,9%. Madrid; 2012.
146. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control. 2011 May;39(4 Suppl 1):S1-34.
147. Salgado CD, Chinnes L, Paczesny TH, Cantey JR. Increased rate of catheter-related bloodstream infection associated with use of a needleless mechanical valve device at a long-term acute care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 Jun;28(6):684–8.
148. Maragakis LL, Bradley KL, Song X, Beers C, Miller MR, Cosgrove SE, et al. Increased catheter-related bloodstream infection rates after the introduction of a new mechanical valve intravenous access port. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 Jan;27(1):67–70.
149. Field K, McFarlane C, Cheng AC, Hughes AJ, Jacobs E, Styles K, et al. Incidence of catheter-related bloodstream infection among patients with a needleless, mechanical valve-based intravenous connector in an Australian hematology-oncology unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 May;28(5):610–3.
150. CareFusion. Test microbiano ampliado. sistema sin aguja Smartsite®. España: CareFusion Ref.:SmartSite 2000E7D; 2009.
151. Yebenes J, Zaro T, Lavado E, Pérez M, Almirall J, Solsona M. Usefulness of a catheter related infection team in critical care (CRITICC) to maintain low rates of primary bacteremia and catheter-related bloodstream infection. Crit Care Med 20083612Abstract 653.

152. Bouza E, Muñoz P, López-Rodríguez J, Jesús Pérez M, Rincón C, Martín Rabadán P, et al. A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. *J Hosp Infect.* 2003 Aug;54(4):279–87.
153. González-Haba E, Manrique-Rodríguez S, Herranz A, Casado C, Sánchez MN, Sanjurjo M. Evaluation and selection of closed-systems for safe cytostatics handling. *Eur J Clin Pharm.* 17(4):279–88.
154. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013 Mar;57(2):251–60.
155. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm.* 2015 Nov;22(6):333–41.
156. Kelly J. The Role of Closed System Transfer Devices in Mitigating the Risks Posed to Healthcare Workers in the Handling of Hazardous Drugs [Internet]. Entropy Research; 2011 [accedido 30 Julio 2015]. Disponible en: <http://www.biokon.gr/datafiles/file/The%20Role%20of%20Closed%20System%20Transfer%20Devices%20in%20Mitigating%20the%20Risks.pdf>.
157. Gómez-Álvarez S, Porta-Oltra B, Hernandez-Griso M, Pérez-Labaña F, Climente-Martí M. [Evaluation of two closed-system drug transfer device in the antineoplastic drug elaboration process]. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 2016 Jan 1;40(1):36–43.
158. Davis J, McLauchlan R, Connor TH. Exposure to hazardous drugs in healthcare: an issue that will not go away. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2011 Mar;17(1):9–13.
159. De Aussen L, DeFreitas EF, Littleton L, Lustik M. Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2013 Apr 1;70(7):619–23.
160. Tevadaptor® Closed system. Technical Specification. [Internet]. [accedido 20 Abril 2016]. Disponible en: <http://www.tevadaptor.com/Pages/Products.aspx>
161. Sessink P, Rolf M, Rydén S. Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system. *Hosp Pharm.* 1999;34:1311–7.
162. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit JEM.* 2002 Oct;4(5):739–42.
163. Tans B, Willems L. Comparative contamination study with cyclophosphamide, fluorouracil and ifosfamide: standard technique versus a proprietary closed-handling system. *J Oncol Pharm Pr.* 2004;10:217–23.
164. Nygren O, Olofsson E, Johansson L. Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. *Ann Occup Hyg.* 2008 Mar;52(2):95–8.

165. Ledford A, Maliakal P, Rogerts T, Mackey M. Evaluation of two closed system transfer devices in an outpatient Communiyt cance center [abstract]. *J Oncol Pharm Pr*. 2010;16:5–17.
166. Siderov J, Kirsas S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2010 Mar;16(1):19–25.
167. Zock MD, Soefje S, Rickabaugh K. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2011 Mar;17(1):49–54.
168. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson JA, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2011 Mar;17(1):39–48.
169. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Aupee O, Lamand V, Broto H, Almeras D. [Evaluation of the performance of transfer devices in a closed system using a radioactive solution of [(99m)Tc]]. *Ann Pharm Fr*. 2011 May;69(3):182–91.
170. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm*. 2013 Mar;48(3):204–12.
171. Sewell GJ. Effect of Tevadaptor on the reduction of Cytotoxic contamination. 18th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP); 2013 Mar 14; Paris, France.
172. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in Reducing Surface Contamination in a New Antineoplastic Drug-Compounding Unit: A Prospective, Controlled, Parallel Study. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159052.

